

Untersuchungen zum Vorkommen
von Spermatozoen-Antikörpern
im Serum nach Vasektomie

Mario Rupert Stock
München 1980

UNTERSUCHUNGEN ZUM VORKOMMEN VON SPERMATOZOEN-ANTIKÖRPERN
IM SERUM NACH VASEKTOMIE

MARIO RUPERT STOCK



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551903_0066

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Untersuchungen zum Vorkommen von Spermatozoen-Antikörpern
im Serum nach Vasektomie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mario Rupert Stock
aus Starnberg
München 1980

Mit Genehmigung des FB Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med.Dr.med. W.-B. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Otto Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1980



1. <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1 Problemstellung	1
1.1.1 Bevölkerungspolitische Bedeutung der Kontrazeption	1
1.1.2 Bedeutung der männlichen Kontrazeption	2
1.2 Vasektomie	3
1.2.1 Häufigkeit	3
1.2.2 Medizinische Indikation	3
1.2.3 Technik der Vasektomie	4
1.2.4 Unmittelbare postoperative Komplikationen	4
1.2.5 Antikörperbildung nach Vasektomie	5
1.3 Autoimmunerkrankungen	6
1.3.1 Bedeutung der Autoantikörperbestimmung in der Medizin	6
1.3.2 Autoimmunerkrankungen nach Vasektomie	8
1.3.3 Kreuzreaktionen von Spermatozoenantikörpern mit Gewebsantigenen	9
2. <u>LITERATURÜBERSICHT</u>	10
2.1 Spermatozoenantikörper nach Vasektomie	10
2.1.1 Spermagglutinine	10
2.1.2 Spermimmobilisine	17
2.1.3 Spermatotoxine	19
2.2 Spermatozoen- und Seminalplasmaantigene	24
2.3 Antinukleäre Antikörper	25
2.4 Kreuzreaktionen von Spermautoantikörpern mit Gewebsantigenen	27
3. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	29
3.1 Zielsetzung der Untersuchung	29
3.2 Material	29
3.3 Methodik	30
3.3.1 Nachweis von Spermagglutininen	30

3.3.1.a	Vergleich zwischen Mikro- und Makro- agglutination	Seite 30
3.3.1.b	Vorversuche	30
3.3.1.c	Makroskopischer Spermatozoen-Agglutinations- test nach KIBRICK unter Verwendung von Kapillaren	31
3.3.2	Nachweis von Spermimmobilisinen	33
3.3.2.a	Vorversuche	33
3.3.2.b	Eichung der Methode	34
3.3.	Methodik	
3.3.2.c	Spermatozoen-Immobilisationstest nach ISOJIMA modifiziert nach LEHMANN et al.	34
3.3.3	Nachweis von Spermatotoxinen	36
3.3.3.a	Vorversuche und Modifizierung der Tests	36
3.3.3.b	Bestimmung des Standards	37
3.3.3.c	Eichung der Methode	38
3.3.3.d	Spermatotoxizitätstest nach HAMERLYNCK und RÜMKE geringfügig modifiziert	39
3.3.4	Nachweis von Kreuzreaktionen mit anderen Organantigenen	40
3.3.4.a	Fragestellung	40
3.3.4.b	Gel-Doppelimmundiffusionstest nach OUCHTERLONY	41
3.4	Die Ergebnisse unserer Untersuchung	42
3.4.1	Spermagglutinine im Serum nach Vasektomie	42
3.4.2	Spermimmobilisine im Serum nach Vasektomie	44
3.4.3	Spermatotoxine im Serum nach Vasektomie	47
3.4.4	Nachweis von Kreuzreaktionen mit anderen Gewebsantigenen	48
3.4.5	Klinische Untersuchung	48
3.5	Diskussion	49
3.6	Zusammenfassung	61
4.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	63
5.	<u>DANKSAGUNG</u>	78
6.	<u>LEBENS LAUF</u>	79

1. EINLEITUNG

1.1 Problemstellung

1.1.1 Bevölkerungspolitische Bedeutung der Kontrazeption

Mit den Fortschritten der modernen Medizin insbesondere auf dem Gebiet der Hygiene und der Behandlung und Prophylaxe von Infektionskrankheiten gelang in den letzten 30 Jahren eine erhebliche Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung. Die Herabsetzung der Säuglingssterblichkeit war dabei bevölkerungspolitisch am auffallendsten. Die Abnahme der Sterberate hat gerade in den technologisch unterentwickelten Ländern zu einer Bevölkerungsexplosion mit den daraus resultierenden sozioökonomischen Problemen geführt. Die folgenden Bevölkerungszahlen der UNO veranschaulichen diese bedrohliche Entwicklung (68). Im Jahre 1 lebten etwa 250 Millionen Menschen auf der Erde. Bis zum Jahre 1600 hatten sich diese auf 500 Millionen verdoppelt. Die heutige Population von 4 Milliarden benötigt für eine Verdoppelung auf 8 Milliarden nur noch 35 Jahre. Nach WIECHERT (88) werden heute etwa 200.000 Kinder täglich auf der gesamten Welt geboren. Ca. 500 Millionen Frauen befinden sich in geburtsfähigem Alter, von denen nur etwa 60% eine Empfängnisverhütung betreiben. Bevölkerungsaufklärung und sogar staatliche Einführung von antikonzeptiven Maßnahmen zur Eindämmung dieser Bevölkerungsexplosion wird eine immer dringlichere Notwendigkeit in den sogenannten Entwicklungsländern der 3. Welt an der Spitze die bevölkerungsreichsten Staaten Indien und China. Demgegenüber haben die technologisch hochentwickelten Industrienationen voran die BRD seit Einführung der sogenannten "Antibabypille" einen fast bedenklich werdenden Geburtenrückgang zu verzeichnen, der die langfristige, bildungspolitische Planung immer schwieriger gestaltet und die Rentenversorgung bei im Durchschnitt immer älter werdender Bevölkerung in Frage stellt. In unserem Lande stehen also nicht die bevölkerungspolitischen Anliegen der Antikonzeption im Vordergrund, sondern spielen neben individuellen Faktoren wie der verantwortungsbewußten Familienplanung medizinische, eugenische und soziale Gründe eine Rolle (15).

1.1.2 Bedeutung der männlichen Kontrazeption

Grundsätzlich kann zwischen einer Antikonzeption bei der Frau und beim Mann unterschieden werden. Auf Grund der Vielfalt der Kontraindikationen und häufig auftretenden Unverträglichkeiten der Ovulationshemmer sowie der geringen Sicherheit anderer derzeit gebräuchlicher Antikonzeptiva wird, unterstützt durch die WHO, weltweit nach einer mehr Sicherheit und Verträglichkeit bietenden Antikonzeptionsmethode geforscht, wobei in den letzten Jahren eine Verlagerung der Bemühungen auf die männliche Seite zu beobachten ist (79). Bei den männlichen Antikonzeptionsverfahren unterscheidet man neben der sexuellen Enthaltensamkeit durch Messung der Basaltemperatur der Frau nach KNAUS-OGINO mechanische, operative und medikamentöse Methoden, von denen zur Zeit nur die mechanischen und operativen Verfahren praktikabel sind (68). Auf die mechanischen Möglichkeiten wie den Coitus interruptus - als älteste Antikonzeptionsmethode überhaupt - und den Coitus condomatus, der bereits im Mittelalter bekannt war, sei nur am Rande eingegangen. Nach RICE-WRAY und GOLDZIEHER beträgt die Zahl der Versagerquote des Coitus interruptus, ausgedrückt nach dem sogenannten Pearl-Index (= Zahl der Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre bzw. 1200 Anwendungsmonate) 13 - 38, beim Coitus condomatus 6 - 28 (76). Eine Verbesserung der Zuverlässigkeit der letztgenannten konzeptionsverhütenden Maßnahme kann jedoch durch Einführung ergänzender spermizider Substanzen z.B. wie Vaginaltabletten und -cremes erreicht werden. Bei der Suche nach einer sicheren und ungefährlichen männlichen Antikonzeption ist die Vasektomie in den Blickpunkt des Interesses gerückt, die als Alternative zu dem risikoreicheren Eingriff der Tubenligatur bei der Frau zu sehen ist.

1.2 Vasektomie

Die Vasektomie, seit Jahrzehnten zur Prophylaxe einer Epidy-
mitis vor Dauerkatheterbehandlung oder vor Eingriffen an der
Prostata durchgeführt, wird seit etwa 1920 auch als antikon-
zeptive Maßnahme eingesetzt (22, 74, 77).

1.2.1 Häufigkeit

In den USA werden jährlich zwischen 700.000 und 1.000.000
Vasektomien durchgeführt, mit einer Versagerquote von wen-
iger als 1 %. In der BRD können wir nur auf die Erfahrungen
an kleinen Patientenkollektiven zurückgreifen. So wurden
z.B. im Jahr 1974 in der Urologischen Klinik der Universität
München bei 40 Männern aus Fertilitätsgründen eine Vasekto-
mie durchgeführt. SCHMIEDT spricht in diesem Zusammenhang
als Abgrenzung zu anderen Indikationen, die eine Vasektomie
erforderlich machen, von der "Fertilitätsvasektomie" (77).

1.2.2 Medizinische Indikation

Die relativ geringe Anzahl von "Fertilitätsvasektomien" in
unserem Lande führt SCHMIEDT teilweise auf die unsichere
Rechtslage bezüglich dieses mehr oder weniger irreversiblen
Eingriffes und andererseits damit verbundenen Versager zu-
rück (77). Abgesehen von der unsicheren rechtlichen Situa-
tion ist die medizinische Indikation in ihrem Begriff ziem-
lich klar. SCHIRREN unterscheidet eugenische Gründe, Unver-
träglichkeit konventioneller Methoden wie z.B. Allergie ge-
gen Gummi, Desinfizientien bzw. Unverträglichkeit der Ovula-
tionshemmer bei der Frau, schwere psychische Störungen mit
Furcht vor weiterer Gravidität der Ehefrau und das Zusammen-
treffen mehrerer Gründe, bei denen die Durchführung einer
Fertilitätsvasektomie ärztlicherseits indiziert ist (72,
73).

1.2.3 Technik der Vasektomie

Die Operationstechnik der Fertilitätsvasektomie weicht wesentlich von der Technik einer Vasektomie mit anderer Indikationsstellung ab. Von dem Verfahren einer Fertilitätsvasektomie wird neben größtmöglicher Sicherheit bezüglich der postoperativen Sterilität auch die Möglichkeit einer eventuellen Refertilisierung verlangt. Darüber hinaus sollte der Eingriff ambulant einfach durchführbar sein mit einer zeitlich kurzen Nachbehandlung. In den letzten Jahren sind verschiedene Methoden der Durchtrennung der Samenleiter propagiert worden.

SCHMIEDT führt die Fertilitätsvasektomie heute in München in folgender Weise durch:

Nach Lokalanästhesie wird beiderseits ein 5 mm langes Teilstück der Ducti deferentes durch einen 5-10 mm langen Skrotalschnitt hindurch reseziert. Der proximale Samenleiterstumpf erfährt eine Spülung mit einer 1:1 verdünnten Furadantinlösung zur mechanischen Entfernung und Immobilisierung der verbleibenden Spermatozoen. Die Schleimhäute der distalen und proximalen Stümpfe werden elektrokoaguliert, die Stümpfe umgeschlagen und ligiert (77). Die Resektion dient der Vermeidung einer spontanen Rekanalisation mit nachfolgender Refertilisierung, wie sie in 0,8 % der Fälle innerhalb 2 bis 3 Monaten postoperativ beobachtet wird (12, 81). Die eingangs erhobene Forderung nach Möglichkeit einer operativen Refertilisierung auf Wunsch der Patienten in Form einer Vasovasostomie oder Vasoepidymostomie wird jedoch durch die Resektion eines größeren Ductusanteils erschwert.

1.2.4 Unmittelbare postoperative Komplikationen

Zu den bereits erwähnten Zielen einer sterilisierenden Operation beim Manne gehört auch eine möglichst geringe Anzahl postoperativer Komplikationen.

Hierbei kommen als unmittelbare Folgen der Vasektomie Infektionen in Betracht wie die Deferentitis und Funikulitis in einer Häufigkeit von 3 %. Als weitere Komplikationen können Skrotalhämatome bzw. Skrotalabzesse mit zum Teil erheblichem Ausmaß und sehr selten auch eine akute postoperative Hydrozele auftreten. In 10 bis 15 % der Fälle werden Spermagranulome beobachtet, die auf das Austreten von Sperma in das Interstitium mit der Gefahr einer spontanen Rekanalisation zurückzuführen sind. Psychische Störungen wie Erektionschwäche und Ejakulatio praecox sowie Sterilisationsneurosen treten selten und dann nur vorübergehend auf (77). Da die angeführten postoperativen Komplikationen durch gezielte Auswahl des Patientengutes, eingehende praeoperative Aufklärung und verfeinerte Operationstechnik bei zunehmender Erfahrung des Operateurs stark reduziert werden können (67, 68), sollen bei unseren Betrachtungen immunologische Vorgänge als Spätfolgen der Vasektomie im Vordergrund stehen.

1.2.5 Antikörperbildung nach Vasektomie

Da in einem hohen Prozentsatz ein gehäuftes Auftreten von Spermatozoen-Autoantikörpern innerhalb von 2 bis 6 Wochen nach Vasektomie beobachtet wird, ist der Antikörperbildung in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet worden. Die Entstehung von Spermatozoenautoantikörpern im Serum von vasektomierten Patienten beschrieben erstmals PHADKE und PADUKONE (61). Neben den Spermagglutininen unterscheiden wir nach den unterschiedlichen Nachweismethoden der humoralen Spermatozoenautoantikörper noch Sperminmobilisine und Spermatotoxine. Weitere Nachweise gelingen durch passive Hämagglutination und indirekte Immunfluoreszenz (67). Von diesen frei zirkulierenden humoralen Antikörpern, die in vitro im Patientenserum nachgewiesen werden, müssen zelluläre, an spezifisch sensibilisierte Lymphozyten gebundene, gegen Spermatozoenantigene gerichtete Antikörper abgegrenzt werden, die den Nachweis in vivo an der Zielzelle erforderlich machen (37, 67).

Bei den Spermatozoen-Autoantikörpern im Serum Vasektomierter handelt es sich um Immunglobuline der Gruppe Ig G und Ig M. Dies deutet auf eine postoperative Entstehung dieser Antikörper hin, d.h. aber, daß das immunologische Geschehen zwischen Spermatozoenantigenen und Immunsystem sich erst nach Vasektomie abgespielt haben muß (8). Die Antikörper sind häufig bereits 1 bis 2 Wochen nach Eingriff nachweisbar, zeigen ein Maximum des Titters bei 12- 24 Monaten post operationem mit einer danach leicht abfallenden Tendenz (8). Da die Spermatogenese erst zur Pubertät anläuft, besteht keine Immuntoleranz des Erwachsenen gegen Spermatozoenantigene (67). Durch die bestehende Blut-Hoden-Schranke kommt es physiologischerweise zu keinem Kontakt zwischen Immunsystem und Spermatozoen. Außerdem verlassen normalerweise die Spermatozoen kurze Zeit nach ihrer Bildung via naturalis den männlichen Genitaltrakt (26). Unter pathologischen Bedingungen, bei der akuten und chronischen Entzündung im Bereich der männlichen Adnexen, kann es zur Sensibilisierung des Organismus gegen Spermatozoenantigen unter Bildung autologer Spermantikörper im Serum kommen (8, 57). Bei der Vasektomie werden als Ursache der Sensibilisierung neben der Kontaktmöglichkeit im Operationsgebiet selbst und der Bildung eines Spermagranuloms im proximalen Teil des Ductus deferens, eine gesteigerte Spermatozoenresorption im Nebenhoden und der Austritt von Spermatozoen in das Interstitium infolge Sekretstau im Ductus epididymidis diskutiert (61, 63).

1.3 Autoimmunerkrankungen

1.3.1 Bedeutung der Autoantikörperbestimmung in der Medizin

Immunologische Vorgänge im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion und in größerem Maße autoimmunologische Geschehen gewinnen bei der Suche nach der Pathogenese einer Vielzahl

von internistischen, neurologischen und dermatologischen Erkrankungen und damit für die Diagnostik und gezielte Therapie immer mehr an Bedeutung (8, 37). Der diagnostische Wert eines Autoantikörpers hängt von seiner Krankheitsspezifität ab. Jedoch sind nur wenige Autoantikörper krankheitsspezifisch. In den meisten Fällen handelt es sich um Verbindungen mehrerer humoraler Autoimmunphänomene mit bestimmten Krankheitsbildern. Krankheitsspezifische Autoantikörper müssen weder organspezifisch noch speziesspezifisch sein (37).

Man unterscheidet verschiedene Autoantikörpertypen nach dem Angriffsort, dem Antigenträger. Die sog. antinukleären Antikörper (ANA) sind als DNS-Antikörper von Bedeutung für die Diagnostik, Überwachung der Aktivität und Therapie des Lupus erythematoses. Auch andere Autoaggressionskrankheiten wie das Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Dermatomyositis, Myasthenia gravis, Hashimoto-Thyreoditis, Arteritis temporalis und Periarteritis nodosa können mit dem Auftreten von ANA einhergehen. Bei der Diagnostik von Leber- und Gallenerkrankungen wird neben den ANA vor allem die Bestimmung der antimitochondrialen Antikörper (AMA) herangezogen. So dienen diese z.B. auch zur Differentialdiagnose der primären biliären Zirrhose gegenüber extrahepatischen Cholestasen. Zu den Antiglobulinfaktoren (AGF) gehören die bekannten Rheumafaktoren, die von Wichtigkeit sind bei der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis und der differentialdiagnostischen Klärung bei Morbus Reiter, Morbus Bechterew und psoriatischer Arthritis. Neben den bereits erwähnten AMA spielen bei den Hepatopathien sog. Lebermembran-Antikörper (LMA) eine Rolle. Zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen, Abgrenzung des Morbus Basedow von einer Hashimoto-Thyreoditis werden die Thyreoglobulinantikörper (TKA) bestimmt. Auch sog. thyreo-stimulierende Immunglobuline (TSI) mit Wirkung auf die TSH-Rezeptoren sind uns heute bekannt (37).

1.3.2 Autoimmunerkrankungen nach Vasektomie

In der Diskussion um die Einführung der Vasektomie als sichere und vor allem unschädliche Methode der Kontrazeption, spielt die Frage nach der Möglichkeit des Entstehens von Autoimmunerkrankungen auf Grund der bekannten Spermatozoen-autoantikörper als postoperative Spätkomplikation die zentrale Rolle (53). Den Verdacht eines Zusammenhanges zwischen Autoimmunerkrankungen und Vasektomie äußerte erstmals ROBERTS (62), der bei 6 Patienten 1 Jahr post vasectomiam systemische Erkrankungen wie Polyskleradenitis, Arthritis, rezidivierende Thrombophlebitiden, unklare Fieberzustände, Hyperinsulinismus und multiple Sklerose beobachtete. Der objektive Nachweis einer Autoimmunerkrankung gelang jedoch nicht, da keine spezifischen Untersuchungen durchgeführt wurden (67). Das Auftreten von humoralen Spermatozoenautoantikörpern im Serum nach Vasektomie wurde bei zahlreichen Spezies wie z.B. Meerschweinchen (ALEXANDER, 1973), Ratten (BIGAZZI, et al., 1976, ALEXANDER u. TUNG, 1977) und beim Manne (ZAPPI et al., 1970, ANSBACHER, 1971, ALEXANDER, 1971, TUNG, 1975) erbracht (86). Der Beweis für die Antigengemeinschaft von Spermatozoen und anderen Ejakulatbestandteilen gelang bereits 1899 LANDSTEINER und METSCHNIKOFF unabhängig voneinander, später METALNIKOFF, von MOXTER, WEICHERT und anderen (21). Als bei histologischen autoptischen Untersuchungen von Hoden und Nebenhoden von älteren Männern Hinweise auf eine pathologische Resorption von Substanzen spermatiker Herkunft in das Interstitium festgestellt wurden und gleichzeitig Spermatozoenantikörper im Serum nachgewiesen werden konnten, lag der Schluß nahe, daß die abnorme Resorption von Sperma-Substanzen die Bildung von Spermatozoen-Autoantikörpern verursachen kann (63).

1.3.3 Kreuzreaktion von Spermatozoenantikörpern mit Gewebsantigenen

Um die Frage nach der Möglichkeit des Auftretens von Autoaggressionserkrankungen im Anschluß an die Vasektomie beantworten zu können, müssen Kreuzreaktionen zwischen zirkulierenden Spermatozoenantikörper mit anderen Gewebsantigenen nachgewiesen werden. Diese würden eine ausschließliche Organspezifität der Spermatozoenantikörper auf Spermatozoenantigene ausschließen (6). LÜDERS beschrieb einen fertilen Mann, bei dem nach Vasektomie histologisch eine Störung der Spermatogenese, humorale Antikörper gegen Tubulusmembran und eine peritubuläre Fibrose gefunden wurden. Diese beschriebenen Tubulusschäden waren bei Verschlüssen der ableitenden Samenwege häufig zu beobachten (53). Beim Meerschweinchen stellten sich nach Vasektomie die gleichen Schäden am Hodenparenchym ein, die der im Experiment bei Ratten und Meerschweinchen ausgelösten "Allergischen Orchitis" entsprachen (75, 84, 85).

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Spermatozoenantikörper nach Vasektomie

2.1.1 Spermagglutinine

Als am häufigsten in der Literatur beschriebene Autoantikörper, die im Serum vasktomierter Patienten gefunden wurden, gelten die Spermagglutinine. Als Nachweismethode eignet sich der makroskopische Gelatineagglutinationstest nach KIBRICK (47). Im Gegensatz dazu zeigt der Mikrospermagglutinationstest nach BASKIN eine um das 100 fache geringere Empfindlichkeit (21). Spermagglutinierende Antikörper gehören zum Typ Ig G und Ig M, wirken komplementunabhängig und beeinflussen die Vitalität der agglutinierten Spermatozoen nicht. Spermagglutinine sind wahrscheinlich gegen Oberflächenantigene der Spermatozoen gerichtet, die entweder spermatozoenspezifisch sind oder als "coating antigens" seminalplasma-spezifische Antigene aus Hoden, Nebenhoden und aus den akzessorischen Geschlechtsdrüsen darstellen (50). Dabei werden sowohl Kopf-zu-Kopf- Agglutinationen als auch Schwanz-zu-Schwanz-Agglutinationen beobachtet. In den meisten Fällen handelt es sich um gemischte Agglutinationen. Es liegen dabei lockere Bindungen vor, so daß sich die Agglutinationen durch Schütteln lösen lassen (21).

PHADKE und PADUKONE konnten bei 25 vasktomierten Männern in 8 Fällen (32 %) agglutinierende Spermatozoenantikörper mit einem Titer von mindestens 1:80 nachweisen. Zwei Kontrollgruppen, bestehend aus 25 Männern mit verschlußbedingter Azoospermie bzw. Männern fertiler Ehepaare, wiesen im ersten Fall in 20 % der Fälle, im zweiten Fall keine Agglutinine auf (61).

Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen von ANSBACHER überein, der bei 69 Vasektomierten 6 Monate post vasectomiam in 56,5% der Fälle Spermagglutinine fand bei einem Titer von 1:2 und mehr. Bei 44 Männern, die 12 Monate nach Vasektomie untersucht wurden, konnten in 61,4 % der Fälle ein positiver Titer zwischen 1:2 und 1:1024 gefunden werden. Im Gegensatz dazu fanden sich bei 106 Patienten, die vor Vasektomie immunologisch untersucht wurden, nur einmal im Serum Spermagglutinine (5). Ähnliche Ergebnisse hatte SHULMAN (82), der bei 60% von 22 vasektomierten Männern Spermagglutinine mit einem Titer von 1:8 und mehr fand. Nur bei einem Patienten konnten auch praeoperativ Spermagglutinine nachgewiesen werden. Ein Maximum der Antikörperaktivität wurde 6 Monate post vasectomiam gefunden. Danach wurde ein rückläufiger Trend beobachtet (82).

HOWARD und JAMES (38) konnten dagegen im gleichen Jahr bei 43 vasektomierten Männern nur in 26 % der Seren Spermagglutinine ab einem Titer von 1:8 nachweisen, während sich vor Vasektomie bei 100 Patienten in keinem einzigen Fall ein positiver Antikörpernachweis führen ließ (38).

HALIM und ANTONIOU (24) konnten bei 100 Vasektomierten in 6% der Fälle Spermagglutinine mit einem Titer von 1:32 nachweisen. Vor Vasektomie konnten diese Antikörper nur in 2% der Fälle gemessen werden (24).

Die umfangreichste Studie liegt von ANSBACHER (7) vor, der 554 Patienten-Seren nach Vasektomie untersuchte. In 3,2 % der Fälle kamen vor Vasektomie Spermagglutinine vor. Bei den verbleibenden 549 Männern konnten nach der Vasektomie in 69,7 % der Fälle bei einem Mindesttiter von 1:2 Spermagglutinine gefunden, werden bis zu einer maximalen Verdünnung von 1:4096. Ein Gipfel wird 12 Monate post operationem angegeben, und nach 24 Monaten kommt es zu einem deutlichen Abfall (7).

HELLEMA und RÜMKE (34) wiesen bei 52 Patienten vor Vasektomie in 4% Titer $\geq 1:8$ und nach Vasektomie in 77% der Fälle Spermagglutinine nach, wobei der Titer bis $1:1024$ reichte. Die Antikörper traten bereits 10 Tage post operationem mit einem Titer von $1:16$ auf. Mit zunehmender Zeitspanne zwischen Vasektomie und Untersuchung war ein Titeranstieg zu beobachten, so daß nach Ablauf eines Jahres 68% der Patienten einen Titer von $1:32$ oder mehr aufwiesen. Bei den beiden bereits praeoperativ positiven Seren konnte eine Boosterung von $1:128$ auf $1:1024$ beobachtet werden (34).

Bei der Untersuchung von 194 Männern entdeckten LUCAS und ROSE (52) bei 10% der Patienten vor Vasektomie Spermagglutinine mit einem Titer ab $1:4$. Diese Zahl stieg 6 Wochen nach Vasektomie auf 21 % und nach 1 Jahr auf 55% an. Von den 18 Patienten, die bereits vor der Operation Antikörper hatten, reagierten 16 mit einem Titeranstieg. Von den restlichen Patienten hatte 1 Patient bereits vor Vasektomie sehr hohe Agglutinationstiter, ein weiterer Patient sehr niedrige. Die immunologische Antwort fiel bei den jüngeren Patienten der untersuchten Gruppe mit einem Titermaximum von $1:1024$ deutlicher aus als bei den älteren (52).

Tabelle 1

Vorkommen von spermagglutinierenden Antikörpern im Serum von
Männern nach Vasektomie

Autoren/Jahr	Vorkommen in %	Titer	Anzahl der Patienten
PHADKE u. PADUKONE (61) 1964	32	$\geq 1:80$	25
ANSBACHER 1973 (5)	57	$\geq 1:2$	69
SHULMAN et al. 1973 (82)	60	$\geq 1:8$	22
HOWARD u. JAMES (38) 1973	26	$\geq 1:5$	43
HALIM u. ANTONIOU (24) 1973	6	$\geq 1:32$	100
ANSBACHER et al. (7) 1976	70	$\geq 1:2$	549
HELLEMA u. RUMKE (34) 1978	77	$\geq 1:8$	52
LUCAS u. ROSE (52) 1978	55	$\geq 1:4$	194

In Tabelle 1 sind die erwähnten Untersuchungen zusammengefaßt, wobei von den meisten Untersuchungsgruppen die Seren vor und nach Vasektomie durchgetestet wurden. Da bei unseren Untersuchungen die Serumproben vor Vasektomie meist fehlten, mußten wir auf eine Untersuchung aus dem eigenen Labor an einem unausgewählten andrologischen Patientengut zurückgreifen (SCHILL et al. 70), um über annähernd vergleichbare Zahlen zu verfügen.

RÜMKE und HELLINGA (64) untersuchten die Seren von 2015 infertilen und 416 fertilen Männern. In der ersten Gruppe konnte in 4,1 % der Fälle der Nachweis von Spermagglutininen ab einem Titer von 1:4 erbracht werden, wobei knapp die Hälfte der Seren bis zu einem Titer von 1:256 positiv waren. In der zweiten Patientengruppe ließen sich nur in 1% der Fälle die gleichen Antikörper nachweisen (64).

Ein ähnliches Ergebnis erzielte FJÄLLBRANT (18), der bei 400 Männern aus fertilen Ehen in 6,7% der Fälle einen Spermagglutinationstiter von 1:4 und bei 4,3 % der Fälle einen solchen von 1:64 nachweisen konnte. Zum Vergleich ergab die Kontrollgruppe von 500 Männern aus fertilen Ehen nur bei 2,6% einen positiven Antikörpernachweis mit einem Titer von 1:4. Ein unausgewähltes Patientenkollektiv lag mit 4,8 % zwischen diesen beiden Gruppen (18).

HALIM und ANTONIOU (24) fanden bei 13 % von 144 infertilen Männern Spermagglutinine mit einem Titer von 1:32 (24). Im andrologischen Labor der Dermatologischen Klinik der Universität München wurde ein unausgewähltes Patientengut auf autologe Spermatozoenantikörper hin untersucht. Das Ergebnis entspricht mit 1% positiver Seren bei einer Titerstufe von 1:2 den Resultaten anderer Untersuchungsgruppen an fertilen Männern (70).

BANDHAUER et al. (8) untersuchte 296 urologische Patienten auf das Vorkommen von Spermagglutininen im Serum. Bei 4,4 % der Seren konnten Spermagglutinine mit einem Titer von 1:16 und mehr nachgewiesen werden (8).

SCHOENFELD (78) untersuchte 600 Patienten auf Spermatozoen-antikörper, deren Ehen sich in den vorangegangenen 2 Jahren als unfruchtbar gezeigt hatten. Bei 20 % der Männer konnten Spermagglutinine nachgewiesen werden mit einem Titer zwischen 1:4 und 1:512. Von 120 positiven Seren wiesen nur 7 Antikörpertiter über 1:256 auf. Zu den 600 untersuchten Männern zählten Patienten mit Varicozelen, Hypogonadotropismus, Hydrozelen, Oligo- und Azoospermie sowie Zustand nach Vasovasostomie. Von den 225 Patienten ohne pathologische Veränderungen des Genitales bzw. Ejakulates wiesen nur 5 % Spermagglutinine auf (78).

Eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse an fertilen und infertilen Männern bzw. in einem andrologischen und urologischen Patientengut findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2

Vorkommen von spermagglutinierenden Antikörpern im Serum von
Männern

<u>Autoren/Jahr</u>	<u>Vorkommen</u>	<u>Titer</u>	<u>Anzahl der</u>
	<u>in %</u>		<u>Patienten</u>

1. fertile Männer

=====

RÜMKE u. HELLINGA (64)	1	$\geq 1:4$	416
1959			
RADKE u. PADUKONE (61)	0	$\geq 1:80$	25
1964			
HOWARD u. JAMES (38)	0	$\geq 1:5$	100
1973			
HALIM u. ANTONIOU (24)	2	$\geq 1:32$	100
1973			
ANSBACHER 1973 (5)	1	$\geq 1:2$	106
FJÄLLBRANT 1973 (18)	2,6	$\geq 1:4$	500
HELLEMA u. RÜMKE (34)	4	$\geq 1:8$	52
1978			

2. infertile Männer

=====

RÜMKE u. HELLINGA (64)	4,1	$\geq 1:4$	2015
1959			
RADKE u. PADUKONE (61)	20	$\geq 1:80$	25
1964			
HALIM u. ANTONIOU (24)	13	$\geq 1:32$	144
1973			
ANSBACHER 1973 (5)	4,9	$\geq 1:2$	544
FJÄLLBRANT 1973 (18)	6,7	$\geq 1:4$	400

Autoren/Jahr	Vorkommen in %	Titer	Anzahl der Patienten
--------------	-------------------	-------	-------------------------

3. andrologisches Patientengut

=====

SCHILL et al. 1976	(70)	1,1	$\geq 1:2$	278
--------------------	------	-----	------------	-----

4. urologisches Patientengut

=====

BANDHAUER e.a. 1964	(8)	4,4	$\geq 1:16$	296
SCHOENFELD et al.	(78)	20	$\geq 1:4$	600

2.1.2 Spermimmobilisine

Von den Spermagglutininen abzugrenzen sind Spermatozoenantikörper, die komplementabhängig sind. Zu diesen gehören die Spermimmobilisine. Spermimmobilisierende Antikörper zählen zu den Immunglobulinen Ig G und Ig M und sind gegen spermatozoenspezifische Antigene gerichtet (54). Durch Komplexbildung führen sie zur sofortigen Immobilisation der Spermatozoen, wobei es durch Membranalterationen zur Lyse und zum Zelltod kommt. Für den Nachweis von Spermimmobilisinen eignet sich die von ISOJIMA und Mitarbeiter entwickelte Methode (41), in einer Modifikation nach Lehmann et al. (48).

In der Literatur finden wir weniger Untersuchungen über Spermimmobilisine als über Spermagglutinine im Serum nach Vasektomie. ANSBACHER (5) fand bei der Untersuchung von 106 Patienten vor Vasektomie in keinem Fall, 6 Monate nach Operation bei 27,5 % der 69 verbliebenen Männer und nach 12 Monaten bei 22,3 % von 44 Patienten spermimmobilisierende Antikörper ab einem Titer von 1:2. Nach etwa 18 Monaten

post operationem fiel bereits ein deutlicher Rückgang des Vorkommens immobilisierender Antikörper auf 9,8 % auf. Antikörper konnten bereits zwischen 7 und 11 Tagen nach Vasektomie nachgewiesen werden (5).

ANSBACHER (7) untersuchte bei 549 Männern nach der Vasektomie das Auftreten von Spermatozoenautoantikörpern. Bei 221 Männern war auch vor der Vasektomie nach Antikörpern gesucht worden. Vor der Vasektomie waren nur bei 1 Patienten Spermimmobilisine nachzuweisen, während nach dem Eingriff in 31,4 % der Fälle Spermimmobilisine mit Titern zwischen 1:2 und 1:2048 auftraten. Nach Ablauf von 1 Jahr wurde ein deutlicher Abfall der Antikörperaktivität beobachtet (7).

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten HELLEMA und RÜMKE (34). Spermimmobilisierende Antikörper mit einem Titer bis zu 1:128 fanden sich bei 51 Patienten nach der Vasektomie, wobei sich 3 Monate post operationem bei 37 % und 6 Monate später bei 56 % der Fälle Spermimmobilisine nachweisen ließen. Nach Monaten ging der Prozentsatz auf 42 % zurück. Bei einem Mann, der bereits vor Vasektomie Spermimmobilisine gezeigt hatte, stieg der Titer von 1:8 auf 1:128 an. Wurde das Auftreten von Spermagglutininen und Spermimmobilisinen in den gleichen Seren verglichen, so stellten die Autoren fest, daß alle Seren Spermagglutinationstiter ab 1:128 auch Immobilisine aufwiesen (34).

Der Nachweis von immobilisierenden Antikörpern im Serum von vasektomierten Männern gelang auch LUCAS und ROSE (52). Von 194 untersuchten Patienten wiesen nur 2 % vor Vasektomie, 21 % 6 Wochen und 32 % 12 Monate post vasectomiam immobilisierende Antikörper auf. Auch hier bestand eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Agglutininen und Immobilisinen im Serum (52). In einem unausgewählten andrologischen Patientengut fanden Schill und Mitarbeiter (70) bei 2 von 278 getesteten Seren eine deutliche Motilitätsreduktion, was einer Häufigkeit von 0,7 % entspricht (70).

Nicht zuletzt wies SCHOENFELD (78) bei 300 Patienten aus einem urologischen Patientengut bei einer Verdünnung von 1:4 in 6% der Fälle Immobilisine gegen Spermatozoen nach. Die höchsten Titer wurden mit 1:128 angegeben (78).

Eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse bei vasktomierten, infertilen und fertilen Männern bzw. an einem andrologischen und urologischen Patientengut enthält die Tabelle 3.

2.1.3 Spermatotoxine

Zu den komplementabhängigen Autoantikörpern gehören neben den Sperminmobilisinen auch Spermatotoxine. Zum Nachweis dient der Spermatotoxitätstest nach HAMERLYNCK und RÜNKE (27, 28). Zytotoxische Antikörper führen ebenso wie immobilisierende Antikörper durch Membranalteration zur Lyse und zum Zelltod. Auf die Frage, ob beide Antikörpertypen identisch sind, soll an späterer Stelle eingegangen werden. Zytotoxische Antikörper gegen Lymphozyten können nach Virus-, Bakterien- und Parasiteninfektionen sowie bei Autoimmunerkrankungen, Organstransplantationen und nach zahlreichen Transfusionen im Serum nachgewiesen werden (58, 89). Da zytotoxische Antikörper bei der experimentell erzeugten Immunorchitis beim Meerschweinchen festgestellt wurden, bietet es sich an, nach denselben Antikörpern vom Typ Ig G und Ig M auch nach Vasektomie beim Menschen zu suchen, zumal spermatotoxische Antikörper häufiger bei Männern mit Hodenstörungen gefunden wurden als bei fertilen Patienten (26).

Tabelle 3

=====

Vorkommen von spermimmobilisierenden Antikörpern im Serum
von Männern

<u>Autoren/Jahr</u>	<u>Vorkommen</u>	<u>Titer</u>	<u>Anzahl der</u>
	<u>in %</u>		<u>Patienten</u>

1. nach Vasektomie

ANSBACHER 1973	(5)	28	$\geq 1:2$	69
ANSBACHER et al.	(7)	31	$\geq 1:2$	549
1976				
HELLEMA u. RÜMKE	(34)	42	$\geq 1:1$	52
1978				
LUCAS u. ROSE	(52)	32	$\geq 1:1$	194
1978				

2. fertile Männer

ANSBACHER 1973	(5)	0	$\geq 1:2$	106
ANSBACHER et al.	(7)	0,4	$\geq 1:2$	221
1976				
HELLEMA u. RÜMKE	(34)	1,8	$\geq 1:1$	52
1978				
LUCAS u. ROSE 1978	(52)	2	$\geq 1:1$	194

3. infertile Männer

HEITE et al. 1975	(31)	1,3	$\geq 1:1$	75
-------------------	------	-----	------------	----

4. andrologisches Patientengut

SCHILL et al. 1976	(70)	0,7	$\geq 1:2$	278
--------------------	------	-----	------------	-----

5. urologisches Patientengut

SCHOENFELD et al.	(78)	6	$\geq 1:4$	300
1978				

HALIM und ANTONIOU (24) fanden bei einem Kollektiv von 100 fertilen Männern nur in 1% der Fälle spermatotoxische Antikörper. 2 % wurden als zweifelhaft eingestuft.

HAMMERLYNCK und RÜNKE (27, 28) führten zur Standardisierung der Methode den sog. STI = Spermatotoxizitätsindex ein. Dieser Begriff ist folgendermaßen definiert: Da die variiierende Zahl der Spermatozoen, die bereits vor Testablauf, d.h. ohne die Wirkung der gesuchten spermatotoxischen Antikörper, in der Spenderprobe abgetötet sind, den Vergleich zwischen den verschiedenen Testen erschwert, werden in einem sog. Negativausstrich, der mit einem Serum ohne spermatotoxische Antikörper hergestellt wird, 100 ungefärbte Spermatozoen ausgezählt. Die bis zum Erreichen der Zahl 100 gezählte Zahl (d) gefärbter d.h. toter Spermatozoen + 100 wird in jedem Probenausstrich ermittelt. Wenn im Probenausstrich die Zahl der ungefärbten Spermatozoen (x) geringer als 100 ist, dann sind $100 - x$ Zellen vermutlich durch den Spermatotoxizitätseffekt des Serums abgetötet worden. Diese Größe wird als Spermatotoxizitätsindex = STI bezeichnet (27, 28).

Ein STI unter 25 gilt nach HALIM und ANTONIOU als negativ, um 25 als zweifelhaft und über 25 als positiv. Alle Arbeitsgruppen, die sich später mit dem Nachweis von Spermatotoxinen beschäftigen, haben sich diesen Kriterien angeschlossen (24, 27, 28, 39, 65). Nach Vasektomie stieg die Zahl der positiven Seren unwesentlich auf 2 % an, 4 % waren zweifelhaft (24). Bei den 2 Patienten mit positivem Nachweis spermatotoxischer Antikörper ergab der Spermagglutinationstest einen Titer über 1:32 (24). Diese Korrelation zwischen dem Auftreten von komplementabhängigen Spermatozoenantikörpern vom Typ der Immobilisine und Zytotoxine mit hohen Titern von Agglutininen fand auch HUSTED (39).

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von HALIM und ANTONIOU zeigten Untersuchungen von SAMUEL und Mitarbeitern (65) bei 25 vasektomierten Männern in 22 % der Fälle einen STI über 25, wobei methodisch nach HAMERLYNCK und RÜMKE vorgegangen wurde (65). Zum Vergleich können wir die Arbeit von HAMERLYNCK und RÜMKE (28) heranziehen, denen bei 80 fertilen Männern in keinem Fall ein sicher positiver Nachweis spermatotoxischer Aktivität im Serum gelang, während bei 35 infertilen Männern mit bereits nachgewiesenen Spermagglutininen 57 % einen STI von über 25 aufwiesen, und bei 8 % der STI zweifelhaft war. Die Seren mit spermatotoxischer Aktivität wiesen auch hohe Agglutinationstiter auf. Bei der mikroskopischen Kontrolle überwog fast ausschließlich eine Kopf-Kopf-Agglutination (28).

HUSTED (39) fand bei der Untersuchung von 37 Männern infertiler Ehen, die Spermagglutinine mit Titern von 1:4 bis 1:4096 besaßen, in 70 % der Fälle sowohl spermatotoxische als auch spermatozoenimmobilisierende Antikörper. Bei einer Kontrollgruppe von 100 fertilen Männern konnten keine spermatotoxischen Antikörper nachgewiesen werden (39).

Eine Zusammenstellung der Literatur über Auftreten spermatotoxischer Antikörper im Serum von Männern nach Vasektomie und bei Männern aus fertilen und infertilen Ehen gibt Tabelle 4.

Tabelle 4

=====

Vorkommen von spermatotoxischen Antikörpern im Serum von
Männern

Autoren / Jahr	Vorkommen in %	STI	Anzahl der Patienten
----------------	-------------------	-----	-------------------------

1. nach Vasektomie

HALIM u. ANTONIOU (24) 1973	2	≥ 25	100
SAMUEL et al. 1975 (65)	22	≥ 25	25

2. fertile Männer

HAMERLYNCK u. RÜMKE (28) 1970	0	≥ 25	80
HALIM u. ANTONIOU (24) 1973	1	≥ 25	100
HUSTED 1975 (39)	0	> 25	100

3. infertile Männer

HAMERLYNCK u. RÜMKE (28) 1970	57	≥ 25	35
HUSTED 1975 (39)	70	≥ 25	37

2.2 Spermatozoen- und Seminalplasmaantigene

Für die Beurteilung von Spermautoantikörper bei Fertilitätsstörungen und nach Vasektomie ist die Frage nach den sie hervorruhenden Antigenen und dem Entstehungsmechanismus der Autoantikörper von Bedeutung. Bei den Spermatozoenantigenen unterscheiden wir organspezifische und organunspezifische (32). Zu den organunspezifischen Antigenen gehören auch die HL-A- (Histokompatibilitäts-)Antigene der Spermatozoen (16,25,45,46). Eine eingehende Untersuchung der antigenen Eigenschaften des menschlichen Seminalplasmas, der menschlichen Spermatozoen, sowie von Gewebeproben aus Hoden, Nebenhoden und Prostata führten BANDHAUER und MARBERGER (8) durch, wobei sie sich eines Präzipitationstestes nach OUCHTERLONY bedienten (60). Anhand der Präzipitationslinien konnten im menschlichen Seminalplasma 8-9 Antigengruppen nachgewiesen werden, die aus den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, wie Prostata und Bläschendrüse, aus Nebenhoden und Ampulle stammten. Keines dieser Antigene fand sich im Hodengewebe. Vier seminalplasmaspezifische Antigene wurden bei menschlichen Spermatozoen nachgewiesen, die aus Nebenhoden und Bläschendrüse stammten (8). Mit differenziereten Methoden lassen sich heute bis zu 30 Antigene im menschlichen Ejakulat bestimmen, die sich teilweise nur an Spermatozoen und im Seminalplasma, teilweise aber auch im Serum, in der Muttermilch, im Schweißsdrüsensekret, im Magensaft, im Nasensekret, im Harn und im Zervikalschleim nachweisen lassen (75, 82). Seminalplasmaspezifische und Serumantigene lagern sich während der Ejakulation an die Spermatozoenoberfläche als sog. "sperm coating antigens" an. Da sie auch nach Vasektomie weiterhin unverändert im Ejakulat ausgeschieden werden, sind sie nicht für die Antikörperbildung nach Vasektomie verantwortlich zu machen (32). Für den Übertritt von antigenem Material in die Blutbahn scheint nach BANDHAUER und MARBERGER nicht die stark gesteigerte Resorption von Spermatozoen und ihren Abbauprodukten nach Vasektomie die Ursache zu sein, sondern chronische Entzündungen im Nebenhoden (8).

Diese Annahme steht im Widerspruch zu RÜMKE (63) und LÜDERS (53), die in der gesteigerten Resorption antigener Bestandteile den Weg der Sensibilisierung sehen.

2.3 Antinukleäre Antikörper

Für den Nachweis zytotoxischer Antikörper eignen sich außer Spermatozoen auch Lymphozyten, da zwischen beiden Zellen über das HL-A-System Antigengemeinschaft besteht (48). In der Literatur wird bei einer Vielzahl von Erkrankungen das Auftreten von lymphozytotoxischen Antikörpern beschrieben, wie bei Mononucleosis infectiosa, Röteln, Pocken, Lupus erythematoses disseminatus, Polyarthritits sowie bei Gravidität und nach Bluttransfusionen (58). Der Nachweis von Histokompatibilitäts-(HL-A) Antigenen gelingt bei Verwendung von Lymphozyten und Spermatozoen des gleichen Probanden bei Vorhandensein von Antikörpern wesentlich deutlicher mit Lymphozyten (58). Diese Beobachtung von MUMFORD und Mitarbeiter kann mit der Erkenntnis von FELLOUS begründet werden, daß die HL-A-Antigene der Spermatozoen in haploider Form vorliegen (haploide Expression), d. h. nur zu 50 % ausgeprägt sind (16,25). Auch bei Dialyse-Patienten fanden MUMFORD und Mitarbeiter nach mehr als 30 Transfusionen in 50 % der Fälle Lymphozytotoxine. In einer anderen Gruppe von Hämodialyse-Patienten traten dagegen ohne Transfusionen nur bei 9,8 % lymphozytotoxische Antikörper auf. Bei 60 Gesunden konnten in 13 % der Fälle lymphozytotoxische Antikörper nachgewiesen werden. Ursächlich für diesen Nachweis werden Kreuzreaktionen im HL-A-System mit Bestandteilen von Bakterien wie Streptokokken und E. coli sowie mit Erythrozyten gesehen (58). A und B Blutgruppen-Antigene an menschlichen Spermatozoen wiesen schon 1926 LANDSTEINER und LEVINE nach. Inzwischen beschrieben mehrere Autoren wie KEREK und AFZELIUS die ABO-Blutgruppenantigene an der Spermatozoenoberfläche und im Seminalplasma (45,46).

In Zusammenhang mit der Vasektomie konnten MUMFORD et al. 1975 bei 20 % der Patienten lymphozytotoxische Antikörper nach Vasektomie nachweisen. Verglichen mit dem positiven Antikörpernachweis vor der Operation wurde eine Steigerung der Aktivität um 5 % beobachtet, die mit dem Zeitraum nach Vasektomie jedoch wieder abnahm (58).

Dieses Ergebnis bestätigen die Arbeiten von JENNINGS und Mitarbeiter, bei denen 19 vasektomierte Männer über einen Zeitraum zwischen 21 und 42 Monaten nach Eingriff verfolgt wurden. Bei 6 % konnte ein sicher positiver Titeranstieg für die Zeit von 6 bis 12 Monaten post operationem, bei 12 % nur eine geringgradige Zunahme der Antikörperaktivität gefunden werden (42). Von zwei Patienten mit positivem Nachweis von Lymphozytotoxinen 6 Monate nach Vasektomie blieb nach 24 Monaten nur noch einer mit schwachem Antikörpernachweis übrig. JENNINGS führte diesen Abfall darauf zurück, daß das postoperative Auftreten von lymphozytotoxischen Antikörpern an der mechanischen Gewebsirritation unmittelbar bei dem operativen Eingriff läge (43).

WHITE und Mitarbeiter (89) konnten dagegen keinen Unterschied im Auftreten lymphozytotoxischer Antikörper im Serum von 39 Männern vor und nach Vasektomie feststellen. Die bereits vor der Operation nachweisbaren Antikörper wurden auf "falsch positive" Befunde bedingt durch Kreuzreaktionen mit anderen Antikörpern zurückgeführt (89).

Wie MUMFORD fanden STEMBERGER und Mitarbeiter (83) in 25 % der Fälle Lymphozytotoxine. Die Untersuchung erstreckte sich auf 28 Männer im Alter zwischen 61 und 82 Jahren, die anlässlich einer Prostatektomie vasektomiert wurden. In einer Zeitspanne von 2 bis 13 Jahre nach Vasektomie konnte in keinem Fall das gleichzeitige Auftreten von Antikörpern gegen Lymphozyten und Spermatozoen nachgewiesen werden.

Es ergab sich keine Bestätigung der Auffassung von HENRY (35), der bei 9 von 12 Männern post vasectomiam Lymphozytoxine nachgewiesen hatte, daß es sich dabei um Antikörper gegen das HL-A-System handle (35, 83).

2.4 Kreuzreaktionen von Spermatozoenautoantikörpern mit Gewebsantigenen

Die Möglichkeit immunologischer Reaktionen im Sinne von Autoimmunerkrankungen oder äquivalenten Krankheitsphänomenen nach Vasektomie hängt von der Frage der Organspezifität der nach Vasektomie gefundenen Spermatozoenantikörper ab, d. h., ob diese Antikörper ausschließlich gegen Antigeneigenschaften der Spermatozoen gerichtet sind oder infolge Kreuzreaktionen auch mit Gewebsantigenen anderer Organe reagieren können. Auf die Antigengemeinschaft zwischen Spermatozoen und Lymphozyten im Bereich des HL-A- Systems wurde bereits eingegangen.

HANSEN und HJORT konnten bei der Untersuchung infertiler Frauen, deren Seren hohe Titer von spermagglutinierenden Antikörper aufwiesen, Antigengemeinschaften zwischen einem Antigen des Spermatozoen-Akrosoms und Nebenhodenextrakten feststellen (30). Diese Beobachtungen von HANSEN und HJORT stehen im Gegensatz zu HEKMANN und RÜMKE, die mittels Immunfluoreszenz keine Kreuzreaktionen von Spermatozoenantikörpern mit anderen Gewebsantigenen nachweisen konnten (33).

MANCINI gelang experimentell beim Menschen die autoimmunologische Schädigung von Hodenparenchym nachzuweisen (55). CRUISHANK berichtet über Spermagglutinine bei granulöser Orchitis und LEVI über eine granulomatöse Orchitis und LEVI über eine granulomatöse Orchitis nach Nierentransplantation (zitiert bei 36).

In Tierversuchen konnten gewisse Hinweise auf das Vorhandensein einer Antigengemeinschaft zwischen Spermatozoen und anderen Körperorganen gegeben werden. LEWIS gelang beim Rind der Nachweis partieller Antigengemeinschaft zwischen Hoden- und Hirngewebe, während Antigengemeinschaften mit anderen Organen wie Leber, Lunge, Herz, Milz, Niere und Ovarien nicht bestanden (49). Später bestätigte HENLE dieses Ergebnis am Meerschweinchen (zitiert bei 42).

KATCH und BISHOP gelang am Meerschweinchen nach Injektion von homogenisiertem Hirngewebe eine Schädigung des Keimepithels (44). An der gleichen Spezies konnten NAGANO und OKUMURA den Nachweis einer Kreuzreaktion zwischen Hoden- und Parotisantigenen erbringen, während sich eine solche Kreuzreaktion mit den übrigen Speicheldrüsen nicht zeigen ließ (59). Zusammenhänge mit der Mumpsorchitis beim Menschen scheinen sich hier zu ergeben. Die Untersuchungsergebnisse von NAGANO und OKUMURA werden gestützt durch WAKSMAN, der beim Meerschweinchen eine Aspermie nach Immunisierung durch homologes Speicheldrüsenhomogenisat erzielte (zitiert bei 59). Weiterhin konnte eine Antigengemeinschaft zwischen Kleinhirn und Spermatozoen von SCHACHTNER und Mitarbeiter bei der Maus gezeigt werden (66). Eine Antigengemeinschaft zwischen Spermatozoenantigenen und Hirngewebe konnte beim Menschen jedoch bisher nicht beobachtet werden, allerdings wurde über eine Antigengemeinschaft zwischen Spermatozoenantigenen und Leber- bzw. Nierenantigenen von LI und BEHRMAN berichtet (50). Andererseits ergaben Untersuchungen von ALEXANDER am Rhesusaffen keine Hinweise für das Auftreten von Autoimmunerkrankungen nach Vasektomie (1). Nach HEKMANN und RÜMKE handelt es sich bei den meisten Spermatozoenantigenen um organspezifische Antigene, so daß Kreuzreaktionen mit anderen Organantigenen nicht unmöglich wären (33).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Zielsetzung der Untersuchung

Zur Klärung der Frage, inwieweit die Vasektomie als antikonzeptive Maßnahme ohne gesundheitliche Bedenken für die Patienten durchgeführt werden kann, wurden immunologische Untersuchungen an einem Kollektiv von 65 Patienten durchgeführt, die sich im Zeitraum von Februar 1972 bis Oktober 1975 einer freiwilligen beidseitigen Vasektomie unterzogen hatten. Es sollte das Vorliegen von Spermagglutininen, Spermimmobilisinen und Spermatotoxinen im Serum nach Vasektomie sowie eventuelle Kreuzreaktionen dieser Antikörper mit anderen Körperantigenen nachgewiesen werden.

3.2 Material

Bei den zur Nachuntersuchung einbestellten 65 Männern war die Vasektomie vor 6 Wochen bis 3 Jahren durchgeführt worden. Das Alter der Patienten lag bei einem Durchschnitt von 40 Jahren zwischen 25 und 51. Die durchschnittliche Kinderzahl betrug annähernd 2 mit einer Schwankungsbreite zwischen eins bis sechs Kindern. Die freiwillige Vasektomie wurde wegen psychischer Störungen der Ehefrau, aus eugenischer Indikation und wegen Unverträglichkeit der Ovulationshemmer durchgeführt. Die Nachuntersuchung schließt außer einer körperlichen Untersuchung die Durchführung eines Spermioogrammes sowie Blutentnahmen für Luesserologie und Spermatozoenautoantikörpernachweis ein. Das Blut wurde nach Entnahme bei 3000 Upm über 30 Min. zentrifugiert und die gewonnenen Seren in Proben von je 1 ml bei -28° C tiefgefroren gelagert.

Als Antigenmaterial dienten Testejakulate von optimaler Qualität ohne Bakterien, Rundzellen, Epithelien und Zelldebris, die innerhalb von höchstens 2 Stunden nach Ejakulation verwendet wurden. Die Spermatozoenzahl lag zwischen 60 und 100

Millionen/ml. Die Gesamtmotilität sollte mindestens 80 % betragen und wenigstens 2 Stunden konstant bleiben. Für alle immunologischen Versuche wurden Doppeluntersuchungen durchgeführt.

3.3 Methodik

3.3.1 Nachweis von Spermagglutininen

3.3.1.a Vergleich zwischen Mikro- und Markoagglutination

Wir unterscheiden 2 Methoden zum Nachweis spermagglutinierender Antikörper im Serum: Den makroskopischen Agglutinationstest nach KIBRICK (47) und den mikroskopischen Agglutinationstest nach FRANKLIN und DUKES (19) modifiziert nach SCHWIMMER und Mitarbeiter (80). Bei einem Vergleich beider Techniken fanden SCHILL et al. (70) bei der Untersuchung von 278 unausgewählten Patienten der andrologischen Sprechstunde, daß der mikroskopische Spermagglutinationstest in 40% der Fälle falsch positive Ergebnisse brachte (70)! BOETTCHER et al. konnten außerdem zeigen, daß beim FRANKLIN-Test auch β -Globuline für die Agglutination verantwortlich sind, während der KIBRICK-Test nur γ -Globuline nachweist (10). Wir gaben aus diesem Grunde in Übereinstimmung mit den Autoren in unserer Literaturübersicht (Tabelle 1 und 2) dem Verfahren nach KIBRICK den Vorzug.

3.3.1.b Vorversuche

Für den makroskopischen Gelatine-Agglutinationstest nach KIBRICK werden üblicherweise Glasröhrchen verwendet, die große Mengen an Serum und Testejakulat für die Testdurchführung benötigen.

Da das zu verwendende Spenderejakulat von hervorragender Qualität sein muß, gestaltet sich die Durchführung einer größeren Untersuchungsreihe problematisch. Es muß auf verschiedene Ejakulate unterschiedlicher Qualität im Bezug auf Spermatozoendichte und Motilität zurückgegriffen werden, so daß das Ablesen der Testreaktion, vor allem die Bestimmung der Titerhöhen und Vergleichsmessungen mit Schwierigkeiten verbunden ist. Um mit geringeren Ejakulatmengen vor allem bei den Titrationsreihen auszukommen und so größere Serien mit einem einzigen Testejakulat durchziehen zu können, verwendeten wir statt der herkömmlichen Röhrchen Kapillaren mit einem Durchmesser von 1,8 mm und einer Länge von 7 cm. Durch diese Maßnahme gelang es, die Inkubationszeit auf 1/2 bis 1 Stunde zu verkürzen.

Zur Eichung der Methode verwendeten wir Kaninchenserum mit hohen Spermagglutinationstitern zwischen 1:512 und 1:2048, die durch Sensibilisierung und Boosterung von Kaninchen mit einer Spermatozoensuspension plus Freund'schem Adjuvans hergestellt worden waren (23). Bei einem Vergleich zwischen den herkömmlichen Röhrchen mit den von uns verwendeten Kapillaren zeigte sich, daß der Agglutinationstest in Kapillaren etwas empfindlicher war und durchschnittlich um 1-2 Titerstufen höher lag (23).

3.3.1.c Makroskopischer Spermatozoen-Agglutinationstest nach KIBRICK unter Verwendung von Kapillaren (47)

Vorbereitung

Testejakulat 1 Stunde bei Zimmertemperatur sedimentieren lassen. Der dekantierte Überstand wird mit 0,9 % NaCl auf 40 Millionen/ml verdünnt und dann 1:1 mit Gelatine-Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) vermischt.

Testansatz:

0,1 ml Patientenserum (bzw. Serumverdünnung) werden mit 0,1 ml Gelatine-Ejakulatmischung vermischt, in Kapillarröhrchen gebracht und die Enden mit Plastilin beidseits gut verschlossen. Inkubation bei 37° C bis zu 1 Stunde im Brutschrank.

Kontrolle:

Anstelle von Patientenserum wird 0,1 ml 0,9 % NaCl bzw. Serum eines fertilen Spenders ohne Spermagglutinine verwendet.

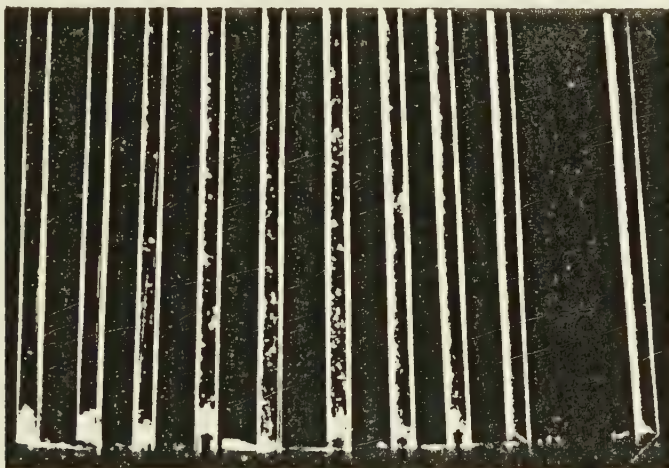
Beurteilung

Das Ergebnis wird nach einer Inkubationszeit von 1/2 und 1 Stunde gegen indirektes Licht und schwarzen Hintergrund abgelesen. Bei den Kontrollen und bei negativem Ergebnis findet sich eine homogene Trübung der gelblich wirkenden Flüssigkeit in den Kapillaren. Bei Vorhandensein von Agglutinationen tritt eine weissliche grobe bis feine Flockenbildung auf, die sich deutlich gegen das gelblich klare Suspensionsmedium abhebt. Ein gut abgrenzbares Sediment kann auftreten.

Abbildung 1 zeigt den Aufbau einer Titrationsreihe.

Abbildung 1

=====



Von links nach recht: Unverdünntes Serum eines vassektomierten Mannes, anschließend Serumverdünnung von 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128 bis 1:256. Ganz rechts eine Kontrolle mit 0,9 % NaCl statt Serum.

3.3.2 Nachweis von Sperminmobilisinen

3.3.2.a Vorversuche

Immobilisierende Antikörper wirken komplementabhängig. Um unspezifische Komplementwirkung in den Seren auszuschließen, müssen die Testseren vor dem Versuch inaktiviert werden. Danach wird eine genau definierte Menge Komplement zugesetzt (41).

ISOJIMA arbeitete mit Komplementmengen von 0,05 ml (41). Da LEHMANN et al. feststellten, daß Komplementmengen von 1/20 ml stark immobilisierend wirken, verwendeten sie in ihrem Testansatz eine Komplementverdünnung von 1/200 ml. Die Zugabe von 0,005 ml Komplement hatte einen gering hemmenden Effekt auf die Motilität der Spermatozoen, der aber vernachlässigt werden konnte (48).

3.3.2.b Eichung der Methode

In Vorversuchen mit vorgetesteten Kaninchen-Seren mit hohen Agglutinationstitern (23) konnte bei Verwendung von 0,005 ml Komplement gelegentlich in den Komplementkontrollen eine Verminderung der Motilität zwischen 5 und 10 % beobachtet werden, die aber bei der Beurteilung des Motilitätsverlustes im Versuchsansatz mit einging. Alle Seren wurden zweimal ausgetestet. Da beim Immobilisationstest nach ISOJIMA nur geringe Mengen Ejakulat benötigt werden, und ein Vergleich der Motilität vieler Proben für die Beurteilung entscheidend ist, war die Durchführung großer Serien mit einem einzigen Testejakulat möglich.

3.3.2.c Spermatozoen-Immobilisationstest nach ISOJIMA (41) modifiziert nach LEHMANN et al. (48)

Vorbereitung:

Verwendung von Testejakulaten mit einer Motilität von mindestens 80 % und einer Spermatozoendichte von 60 Millionen pro ml. Inaktivierung des Patientenserum bei 56° C für 30 Minuten. Als Komplementquelle dient Meerschweinchenkomplement der Behringwerke AG, Nr. ORAZ 14/15.

Testansatz:

1) Versuch (Röhrchen I)

0,25 ml inaktiviertes Patientenserum (bzw. Serumverdün-
nung)

0,025 ml Testejakulat

0,005 ml Komplement

2) Kontrolle (Röhrchen II)

0,25 ml inaktiviertes Patientenserum (bzw. Serumverdün-
nung)

0,025 ml Testejakulat

0,005 ml 0,9 % NaCl

3) Komplementkontrolle (Röhrchen III)

0,25 ml 0,9 NaCl

0,025 ml Testejakulat

0,005 ml Komplement

Testansätze gut vermischen und in Glasröhrchen 1 Stunde bei 37° C im Brutschrank inkubieren. Die Ansätze aller 3 Röhrchen resuspendieren. 1 Tropfen mit der Pipette durch Auslaufen auf einen Objektträger geben. Nach Abdecken mit einem Deckgläschen sofortige Auswertung unter dem Phasenkontrastmikroskop.

Beurteilung:

Der Immobilisationstest wird als positiv gewertet, wenn der Immobilisationsquotient (d.h. Motilität im Kontrollansatz in Röhrchen II zu Motilität im Versuchsansatz in Röhrchen I) größer als 2 ist d.h., wenn die Reduktion der Motilität im Versuchsansatz im Vergleich zum Kontrollansatz mindestens 50% beträgt. In der Komplementkontrolle (Röhrchen III) darf keine Motilitätsänderung auftreten.

3.3.3 Nachweis von Spermatotoxinen

3.3.3.a Vorversuche und Modifizierung des Testes

Für den Nachweis von spermatotoxischen Antikörpern im Serum wendeten wir die von HAMERLYNCK und RÜMKE (27, 28) entwickelte Methode an. In Übereinstimmung mit neueren Autoren (z.B. HUSTED) stellten wir fest, daß 40 bis 50% der Experimente nicht verwertbar waren (40). Die Spermatozoen wurden nicht allein durch zytotoxische Antikörper im Serum, sondern auch durch unspezifische, mechanische Einflüsse während des Testablaufes geschädigt. Dieses Phänomen zeigte sich vor allem daran, daß auch in den Kontrollen, bei denen die 3-malige Gabe von 100 µl Komplement durch die entsprechende Menge Pufferlösung ersetzt wurde, die gleiche Schädigung der Spermatozoen beobachtet werden konnte. Übereinstimmend mit HUSTED zeigte sich bei der genauen Prüfung der einzelnen Schritte des Testablaufes, daß vor allem das abschließende Zentrifugieren über 30 Minuten für die Schädigung der Spermatozoen verantwortlich ist (40). Wir arbeiteten daher bei der niedrigst möglichen, noch effektiven Drehzahl unter den von HAMERLYNCK und RÜMKE (27) empfohlenen 35 g und verkürzten sowohl die abschließende Zentrifugation als auch den initialen Waschvorgang des Ejakulates von 30 auf 15 Minuten. Dadurch konnte die lange Testzeit von 150 Minuten um eine halbe Stunde verkürzt und der Prozentsatz unspezifisch abgetöteter Spermatozoen erheblich gesenkt werden. Jedes Serum mußte zum Vergleich dreimal die Versuchsanordnung durchlaufen. Infolge der oben beschriebenen Problematik haben auch HAMERLYNCK und RÜMKE Veränderungen ihrer Methodik empfohlen (40).

Weitere Schwierigkeiten bereitete die mikroskopische Auswertung der luftgetrockneten Ausstriche. Trotz Benutzung eines Phasenkontrastmikroskopes konnten die Präparate bei üblicher Vergrößerung mit Luft als Medium nur schwer differenziert werden.

Nach Abdecken mit einem Deckglas unter Verwendung von Eukitt ließen sich die Ausstriche mit 100-facher Vergrößerung und Ölsuspension mühelos auszählen. Durch die Haltbarkeit wurde die sofortige Auswertung der Präparate unnötig, so daß wir gerade bei der Problematik des Zentrifugierens und den extremen Anforderungen an die Qualität des Testejakulates große Serien mit einem Ejakulat durchführen konnten, und ein direkter Vergleich der dreifach durchgetesteten Seren möglich wurde.

3.3.3.b Bestimmung des Standards

Für die Ermittlung des sog. STI = Spermatotoxizitätsindex, den HAMERLYNCK und RÜMKE (27, 28) zur Standardisierung ihrer Methode einführten (Definition siehe Seite 21), werden zur Berücksichtigung der Spermatozoen, die während des Testablaufes ohne Wirkung zytotoxischer Antikörper abgetötet werden, sog. "Negativausstriche" angefertigt. Für diese Bestimmung wird das frisch gewonnene Serum von Virgines verwendet, um einen Kontakt des Immunsystems mit Spermatozoen und damit mögliche Entstehung von Spermatozoenantikörper in diesem Serum sicher auszuschließen. In vier Ausstrichen werden 100 ungefärbte Spermatozoen und die bis zum Erreichen dieser Zahl in den Blickfeldern vorhandene Zahl d gefärbter Spermatozoen gezählt. Die Summe aus $100 + d$ ergibt den sog. "Negativstandard" (27). Für d wurde die Zahl 15 ermittelt, so daß der Negativstandard für unsere weiteren Untersuchungen 115 betrug.

3.3.3.c Eichung der Methode

Die Eichung der Methode erfolgte unter Verwendung von einem negativen und vier positiven WHO-Referenzseren (Dr. T. HJORT, Aarhus, Dänemark), von denen die 4 positiven bei Voruntersuchungen in verschiedenen Dänischen Labors Immobilisationstiter zwischen 16 und 128 aufwiesen. Diese Seren verwendeten wir unverdünnt und in einer Verdünnung 1:2. Die gefundenen STI's wurden mit den STI's der 65 Patientenseren verglichen.

3.3.3.d Spermatotoxizitätstest nach HAMERLYNCK und RÜMKE (27, 28) geringfügig modifiziert

Vorbereitung:

Verwendung von Testejakulaten mit einer Motilität von 80 % und einer Spermatozoendichte von 100 Millionen/ml. Verdünnung auf 1:10 mit Phosphatpuffer pH 7,4 und Zentrifugieren bei ca. 300 Upm über 15 Minuten. Danach Resuspension und Verdünnung des Spermatozoen-Sediments mit Phosphatpuffer auf eine Konzentration von 100 Millionen/ml.

Als Komplementquelle dient Human AB-Serum, das von frisch gewonnenem Venenblut gesunder Spender der Blutgruppe AB stammte. Das Serum wurde in 1 ml Portionen bei -20° C eingefroren und davon jeweils ein Aliquot unmittelbar vor Testbeginn aufgetaut.

Als Farbstoff wurde 1% Trypanblaulösung verwendet. Das Patientenserum wurde bei 56° C für 30 Minuten inaktiviert.

Testansatz:

- 50 µl Spermatozoenlösung
- 50 µl inaktiviertes Patientenserum (bzw. Serumverdünnung)
- 100 µl Komplement
 - Inkubation im Brutschrank bei 37° C über 30 Minuten, dann Zugabe von
- 100 µl Komplement
 - weitere Inkubation im Brutschrank für 30 Minuten, dann erneute Zugabe von
- 100 µl Komplement
 - weitere Inkubation im Brutschrank für 30 Minuten, dann Zugabe von
- 50 µl Trypanblaulösung
 - weitere Inkubation im Brutschrank für 60 Minuten, danach Zentrifugieren bei ca. 300 Upm für 15 Minuten, Absaugen des Überstandes und Ausstreichen des resuspendierten Sediments auf einen Objektträger. Lufttrocknung und Einbetten des Ausstriches mit Eukitt und einem Deckglas von 24 mm x 60 mm.

Kontrolle

Bei den Kontrollen wurde wie oben verfahren, nur wurde bei jedem Serum statt dreimal 100 µl Komplement dreimal 100 µl Phosphatpufferlösung zugegeben.

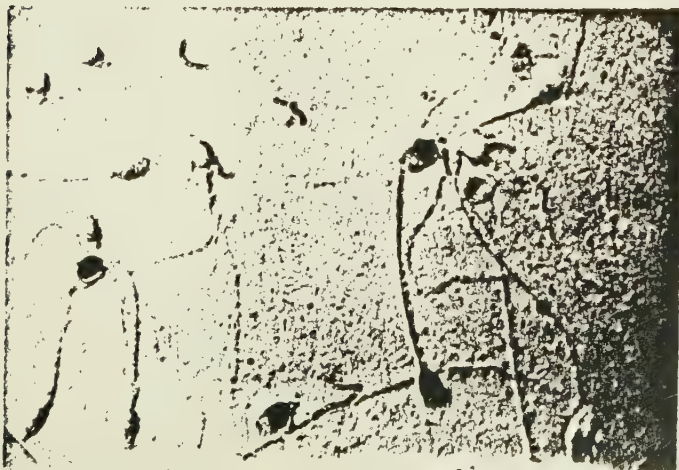
Beurteilung:

In jedem Ausstrich werden 115 Spermatozoen ausgezählt. Nach Abzug der in 115 ausgezählten Zellen enthaltenen Zahl X ungefärbter Spermatozoen von 100 erhalten wir den STI. Es werden nur spermatozoenreiche Blickfelder beurteilt. Für die Bestimmung der Zahl X werden 4 bis 5 Auszählungen eines Präparates herangezogen bei insgesamt dreimaliger Testung eines Serums. Ein STI von 15 oder weniger wurde als negativ bewertet, zwischen 16 und 25 als zweifelhaft oder schwach positiv und über 25 als sicher positiv.

Die Abbildung 2 zeigt einen luftgetrockneten Ausstrich von Spermatozoen nach Supravitalfärbung mit 1 % Trypanblaulösung, dokumentiert mittels Interferenzkontrastmikroskop nach NOMARSKI.

Abbildung 2

=====



Die blau gefärbten Spermatozoen stellen Samenzellen dar, die während der Inkubation mit komplementabhängigen zytotoxischen Antikörpern abgetötet wurden.

3.3.4 Nachweis von Kreuzreaktionen mit anderen Organantigenen

3.3.4.a Fragestellung

Zum Nachweis von möglichen immunologischen Kreuzreaktionen zwischen Spermatozoenantikörpern im Serum nach Vasektomie und Antigenen anderer Gewebe und Organe wurde ein Präzipitationstest zwischen Patientenseren und Gewebsextrakten durchgeführt. Als Antigene dienten Gewebeproben, die nach Autopsie eines 36-jährigen Mannes entnommen wurden, der an einer Oesophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose ad exitum kam, bzw. eines 35-jährigen Patienten mit metastasierendem Melanom.

Die Gewebeproben stammten aus folgenden Organen:

- | | |
|----------------------|-------------------|
| 1. Skelettmuskulatur | 9. Harnblase |
| 2. Herzmuskulatur | 10. Prostata |
| 3. Lunge | 11. Bläschendrüse |
| 4. Gehirn | 12. Harnröhre |
| 5. Milz | 13. Samenleiter |
| 6. Leber | 14. Nebenhoden |
| 7. Dünndarm | 15. Hoden |
| 8. Niere | |

3.3.4.b Gel-Doppelimmundiffusionstest nach OUCHTERLONY (60)

Vorbereitung:

Verwendet wurden 7 Seren von Patienten nach Vasektomie, bei denen Spermagglutinine mit Titern zwischen 1:16 und 1:256 und gleichzeitig Spermmobilisine mit Titern zwischen 1:2 und 1:16 nachgewiesen worden waren.

Die Gewebeproben, die 8-10 Stunden post mortem entnommen wurden, wurden unter Eiskühlung vorsichtig homogenisiert, 3 Minuten zentrifugiert und der Überstand bis zur endgültigen Verwendung bei -20° C eingefroren.

Zur Herstellung der Agarplatten wurde eine Lösung aus Sørensenpuffer, Agar-Nobel und 0,01 % Merthiolat-Lösung bei 100° C ca. 20 Minuten im Wasserbad gekocht und nach Abkühlung auf etwa 50° C auf einen Objektträger ausgegossen, eine Technik, die SCHILL und SCHUHMACHER 1973 entwickelten. Die mit Agar beschichteten Objektträger wurden in einer feuchten Kammer bei 4° C im Kühlschrank für maximal 3 Tage aufbewahrt. Vor Testbeginn werden 7 Löcher von 3 mm Durchmesser, jeweils 1 zentrales und 6 zirkuläre (2 Anordnungen pro Objektträger) rosettenartig ausgestanzt, und der Inhalt der ausgestanzten Löcher ausgesaugt (71).

Testansatz:

In die ausgestanzten Löcher der Agarplatten werden Patientenserum bzw. Gewebsextrakte pipettiert. Nach einer Inkubation für 24 Stunden in einer feuchten Kammer bei 22° C werden die Grenzflächen zwischen zentralem und peripheren Löchern auf Präcipitationsstreifen untersucht. Die auf Objektträger fixierten Agarplatten werden über 3 mal 24 Stunden, 2 mal mit 0,9 % NaCl und 1 mal mit Aqua dest. in der feuchten Kammer gewaschen. Nach Trocknung im Brutschrank werden die Agarplatten 4 Minuten in ein Färbebad, bestehend aus Amidoschwarz, Eisessig, Methanol und Aqua dest., und 10 Minuten in eine Differenzierlösung getaucht, bestehend aus Eisessig, Methanol und Aqua dest., und luftgetrocknet.

Beurteilung:

Die zirkulären Wanderungshöfe und möglichen Präcipitationslinien färben sich blauschwarz und können exakt ausgemessen werden.

3.4 Die Ergebnisse unserer Untersuchungen

3.4.1 Spermagglutinine im Serum nach Vasektomie

Im Serum von 65 vasektomierten Männern konnten im unverdünnten Serum bei 44 Männern (68 %) Spermagglutinine im Makroagglutinationstest nach KIBRICK (47) nachgewiesen werden. Da bei unverdünntem Serum falsch positive Agglutinationen nicht auszuschließen sind (Prozonen- Effekt), wurden Verdünnungen angefertigt. Der prozentuale Anteil der Spermagglutination betrug bei einem Titer von 1:2 60%, bei 1:4 49% und bei 1:8 32%. Bei 3 Patienten (5%) wurden positive Agglutinationen bei einer Verdünnung von 1:128 und bei einem Patienten bei 1:256 nachgewiesen.

Tabelle 5

=====

Spermatozoen-Agglutinine im Serum nach Vasektomie

AGGLUTINIERENDE SPERMATOZOENAUTOANTIKÖRPER NACH VASEKTOMIE

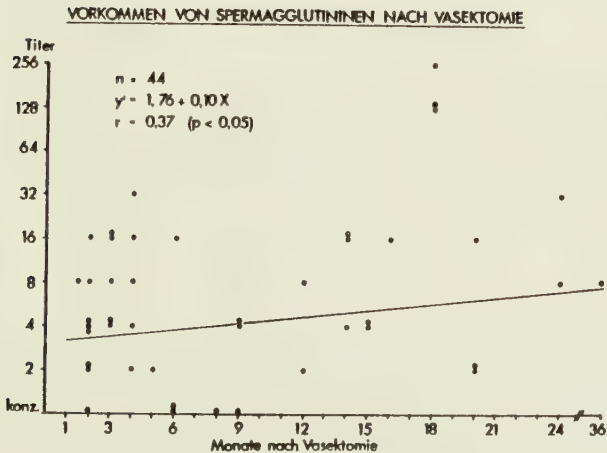
Zahl der Patienten	Agglutinationstiter (Kärick-Methode)									
	konz.	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
11	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
9	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
2	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
n.65	44	39	32	21	14	5	3	3	1	-
%	68	60	49	32	22	8	5	5	2	-

Versucht man zwischen der Höhe des Agglutinationstiter und dem Zeitraum nach durchgeführter Vasektomie eine Beziehung herzustellen (Abbildung 4), so ergibt sich, daß zwischen beiden Größen eine geringe Korrelation besteht ($r=0,37$ bei $p < 0,05$). Die Regressionsgerade zeigt einen leichten Anstieg, ein Maximum scheint bei etwa 12 bis 18 Monaten post operationem zu liegen. Danach sind die Titer wieder rückläufig.

Abbildung 3

=====

Korrelation zwischen der Höhe des Agglutinationstiters und dem Zeitraum nach Vasektomie



3.4.2 Spermimmobilisine im Serum nach Vasektomie

Im Serum der 65 Vasektomierten konnten mit Hilfe des Immobilisationstests nach ISOJIMA (41) modifiziert nach LEHMANN (48) bei 15 Patienten (23 %) im unverdünnten Serum immobilisierende Spermatozoenantikörper nachgewiesen werden. Bei einer Serumverdünnung von 1:2 fanden sich bei 13 Männern (20%) spermatozoenimmobilisierende Antikörper. Bei der Titerstufe 1:4 waren 10 Patienten (15%) und bei 1:8 fünf Patienten (7%) als positiv zu bewerten. In 2 Fällen (3%) wurden Immobilisationstiter bei 1:16 gefunden. Die Ergebnisse dieses Tests sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tabelle 6

=====

Spermatozoen-Immobilisine im Serum nach Vasektomie

IMMOBILISIERENDE SPERMATOZOENAUTOANTIKÖRPER NACH VASEKTOMIE

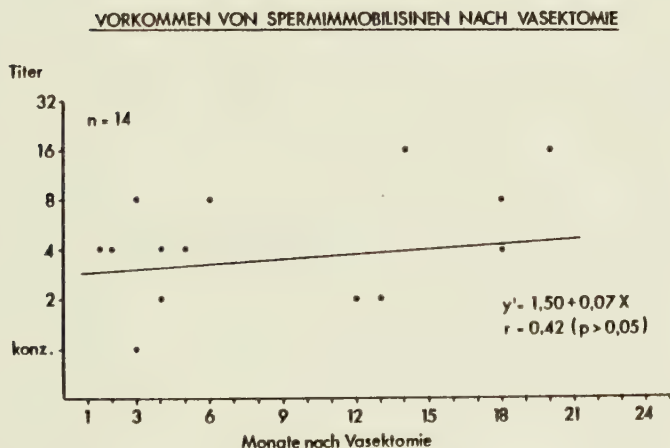
Zahl der Patienten	Immobilisationstiter (Isojima-Methode)					
	konz.	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
50	-	-	-	-	-	-
2	+	-	-	-	-	-
3	+	+	-	-	-	-
5	+	+	+	-	-	-
3	+	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+	-
n - 65	15	13	10	5	2	-
%	23	20	15	7	3	-

Trägt man die Immobilisationstiter gegen den Zeitpunkt nach Vasektomie auf, so findet sich eine gering ansteigende Regressionskurve, jedoch keine Korrelation ($r = 0,47$ bei $p < 0,05$) zwischen Titerhöhe und Zeitraum nach Operation. Diese Beziehung ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

Abbildung 4

=====

Korrelation zwischen der Höhe des Immobilisationstiters und dem Zeitraum nach Vasektomie



Ein direkter Vergleich zwischen dem Auftreten von agglutinierenden und immobilisierenden Spermatozoenantikörpern im Serum nach Vasektomie ergab, daß bei 12 Männern gleichzeitig beide Antikörper nachzuweisen waren. Die Tabelle 7 zeigt diese Gegenüberstellung. 3 Seren wiesen immobilisierende Antikörper auf ohne gleichzeitigen Nachweis von Agglutinin.

Tabelle 7

Gleichzeitiges Auftreten von Spermatozoen-Agglutininen und Spermatozoen-Immobilisinen im Serum nach Vasektomie

Seren	Immobilisations- titer	Agglutinations- titer
1	1 : 1	1 : 16
2	1 : 1	1 : 128
3	1 : 2	-
4	1 : 4	1 : 8
5	1 : 2	1 : 32
6	1 : 4	-
7	1 : 4	1 : 8
8	1 : 4	1 : 16
9	1 : 4	1 : 16
10	1 : 4	1 : 256
11	1 : 8	1 : 16
12	1 : 8	1 : 16
13	1 : 8	1 : 128
14	1 : 16	-
15	1 : 16	1 : 16

Das heißt, bis auf 3 Seren ohne Spermagglutinine konnten in allen Seren mit Spermimmobilisinen auch spermagglutinierende Antikörper höherer Titer zwischen 1:8 und 1:256 nachgewiesen werden. Von 21 Patienten, in deren Seren bei einer Verdünnung von 1:8 Spermagglutinine auftraten, zeigten 12 Spermimmobilisine.

3.4.3 Spermatotoxine im Serum nach Vasektomie

Der Zytotoxizitätstest nach HAMERLYNCK und RÜMKE (27, 28) ergab bei 65 Seren von Männern nach Vasektomie in keinem Fall einen STI über 15. Der STI lag zwischen 5 und 10, mit einem Durchschnittswert von 7,6. Die WHO-Referenzseren, von denen 4 hohe Immobilisationstiter aufwiesen, ergaben einen STI, der zwischen 21 und 37 lag, während das WHO- Kontrollserum einen STI von 8 zeigte. Nach Verdünnung der Seren auf 1:2 lag der STI zwischen 13 und 29 mit einem durchschnittlichen Rückgang des STI gegenüber dem unverdünnten Serum von 8. Es bestand eine deutliche Beziehung zwischen dem Immobilisationstiter und dem STI sowohl bei unverdünntem als auch bei verdünntem Serum.

Unsere Ergebnisse verglichen mit den WHO-Referenzseren zeigt Tabelle 8, die die Beziehung zu den anderen Spermatozoenautoantikörpern darlegt.

Tabelle 8

Spermatotoxizitätsindex im Serum nach Vasektomie in Abhängigkeit von Spermatozoen-Agglutininen und Spermatozoen-Immobilisinen

WHO-Referenz-Seren	STI bei unverdünntem Serum	STI bei 1:2	Spermimmobilisationstiter		
			WHO-Labors		
			3	5	9
BS 90	20	13	1:16	1:16	1:8
BS 100	37	29	1:40	1:128	1:64
BS 101	28	19	1:40	1:128	1:128
BS 102	21	12	1:40	1:16	1:16
BS 80(Kontrolle)	8	-	0	0	0

=====

Tabelle 9

Seren nach Vasektomie	STI im Durchschnitt	Sperm- immobilisine im Durchschnitt	Sperm- agglutinine im Durchschnitt
65 Seren	7,6	Titer	Titer
44 Seren mit Agglutininen	7,5		1:19
15 Seren mit Immobilisinen	7,2	1:5,6	-

Da ein Vergleich der Spermagglutinine und Sperminmobilisine keine Korrelation zum STI der 65 Seren nach Vasektomie zeigte, haben wir bei der Gegenüberstellung in Tabelle 9 die durchschnittlichen Titer der agglutinierenden und immobilisierenden Antikörper eingesetzt.

3.4.4 Nachweis von immunologischen Kreuzreaktionen mit anderen Organantigenen

Im Doppeldiffusionsverfahren nach OUCHTERLONY (60) konnten wir bei keinem Serum gegen wasserlösliche Extrakte menschlicher Organe Präzipitationslinien nachweisen. Eine Kreuzreaktion von Spermatozoenautoantikörpern im Serum Vasektomierter mit Agglutinationstiter zwischen 1:16 und 1:256 bzw. Immobilisationstiter zwischen 1:2 und 1:16 und anderen Gewebsantigenen über eine eventuelle Antigengemeinschaft ließ sich demnach nicht aufzeigen.

3.4.5 Klinische Untersuchung

Werfen wir einen blick in die Krankengeschichten unserer 65 Patienten, so finden wir post vasectomiam bei 7 Patienten ein- bzw. beidseitige Spermagranulome von etwa Kirschgröße, eines noch größer mit nachfolgender Semiorchidektomie wegen Orchitis. Vergleichen wir dazu unsere immunologischen Testergebnisse, so weisen diese Patienten mit Spermagranulomen

Agglutinationstiter zwischen 1:2 und 1:8, jedoch keine Spermmobilisine auf. Nur der letztgenannte Patient mit ausgeprägten doppelseitigen Granulomen hatte neben einem Agglutinationstiter von 1:16 auch Immobilisine bis zu einer Verdünnung von 1:4 entwickelt. Vergleichen wir diese Zahlen mit den Durchschnittswerten aus Tabelle 9 (Agglutinationstiter 1:19 und Immobilisationstiter 1:5,6), so können wir von keinem verstärktem Auftreten von Spermatozoenautoantikörpern nach Ausbildung postoperativer Spermagranulome sprechen. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu der Untersuchung von ALEXANDER und SCHMIDT (4), die ein gehäuftes Auftreten von spermatozoenimmobilisierenden Antikörpern im Serum bei Männern mit Spermagranulome feststellten, jedoch keinen speziellen Antikörpertyp in Assoziation mit den Granulomen nachweisen konnten. Spermagranulome, deren Frequenz in amerikanischen Statistiken mit bis zu 18 % höher als bei unseren Untersuchungen (14%) angegeben wird (12), bilden die Voraussetzung für eine spontane Rekanalisation, die in großen Statistiken in 0,8 % der Fälle beschrieben wird. Die Rekanalisation wird durch Epithelproliferation in das Granulationsgewebe hinein ermöglicht (12).

Außer den beobachteten, postoperativ aufgetretenen Spermagranulomen fanden sich bei der klinischen Untersuchung keine Hinweise auf Genitalerkrankungen, schweren Allgemeinerkrankungen, Leberfunktionsstörungen und Autoimmunerkrankungen. Die Wassermann'sche Reaktion und die Nebenreaktionen der Lues-Serologie waren in allen Fällen negativ.

3.5 Diskussion

Die Bedeutung der Antikörper gegen körpereigene Spermatozoenantigene ist noch nicht hinreichend geklärt. Bei den Untersuchungen (Tabelle 2 und 3), die sich mit der Frage der immunologischen Infertilität befaßten, fanden alle Autoren (5,18,24,34,61,64) bei infertilen Männern in durchschnitt-

lich 9,7 % der Fälle Agglutinine gegenüber nur 1,5 % bei Männern fertiler Ehen. Während RÜMKE und HELLINGA (64) bei Patienten mit Ejakulaten von hoher Spermatozoendichte und guter Motilität eine gleichzeitig nachweisbare Agglutination der Spermatozoen als ausreichende Ursache für eine Sterilität ansahen, konnten HALIM und ANTONIOU (24) diesen unmittelbaren Schluß nicht aus ihren Untersuchungen ziehen. Die unterschiedliche Beurteilung der Ergebnisse beruht auf der unterschiedlichen Wertung der Antikörpertiter. SCHOENFELD et al. (78) messen Spermatozoenagglutinationstitern unter 1:16 keine klinische Bedeutung zu. FJÄLLBRANT (18) hält einen Spermagglutinationstiter von 1:32 und darüber für klinisch nicht relevant für die Frage der Fertilität. Ein Titer von 1:64 und darüber bedeutet dagegen Sterilität (18).

Bei der Untersuchung über das Vorkommen von Spermatozoenautoantikörper im Serum nach Vasektomie fanden andere Autoren (5,7,24,34,38,52,61,82) gegenüber Untersuchungen vor Vasektomie ein um den Faktor 40 gesteigertes Auftreten von Agglutininen (Tabelle 1), bzw. Faktor 24 beim Auftreten von Immobilisinen (Tabelle 2).

Unser vorliegendes Patientengut von 65 untersuchten Männern nach Vasektomie wies in 68% der Fälle Spermatozoen-Agglutinine im unverdünnten Serum auf, bei einer Verdünnung von 1:2 in 60% und bei 1:32 nur noch in 8% der Fälle. Spermatozoen-Immobilisine traten im unverdünnten Serum bei 23 %, bei einer Verdünnung von 1:2 in 20% und bei einer Verdünnung von 1:16 in 3 % der Fälle auf. Die höchsten Titerstufen fanden sich bei den Agglutininen mit 1:256 und bei den Immobilisinen mit 1:16. Vergleicht man unsere Untersuchungsergebnisse mit denen der Literatur, so läßt sich sowohl bei dem Vorkommen von Agglutininen (Tabelle 1) als auch von Immobilisinen (Tabelle 3) im Serum nach Vasektomie eine sehr gute Übereinstimmung feststellen. Bei den Agglutininen bestehen

lediglich hinsichtlich der Wertung der Antikörpertiter und den danach errechneten prozentualen Vorkommen dieser Antikörper im Serum nach Vasektomie graduelle Unterschiede (24, 34, 52, 82). Während einige Autoren einen Serومتiter von 1:2 (5, 7) bzw. 1:4 (38, 61) als untere Grenze einer positiven Bewertung ansetzten, sprachen andere erst ab 1:32 (24) von einem signifikant positiven Testergebnis. Ziehen wir die einzelnen Titerstufen zum Vergleich heran, so entsprechen unsere Ergebnisse bei unverdünntem Serum und niedrigen Verdünnungen den Untersuchungen von ANSBACHER (7) und LUCAS und ROSE (52) und bei höheren Verdünnungen den Ergebnissen von HALIM und ANTONIOU (24). Prozentual höhere Vorkommen von Spermagglutininen ermittelten PHADKE und PADUKONE (61), SCHULMAN (82) und HELLEMA und RÜMKE (34) bei Untersuchungen an teilweise sehr kleinen Patientengruppen. Einige Autoren fanden Agglutinationstiter bis 1:4096 (5, 7, 18) und Immobilisationstiter bis 1:2048 (5, 7). Abweichungen im prozentualen Auftreten von Spermatozoenantikörpern und in den maximalen Titerstufen dürften sehr wahrscheinlich auf methodische Unterschiede und das teilweise relativ kleine Patientengut der Untersuchung zurückzuführen sein. Aus der generellen Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit denen anderer Forschungsgruppen dürfen wir folgern, daß die für die Routineuntersuchung so wichtige Vereinfachung der Methode hinsichtlich benötigter Probenmengen und Zeitaufwand, wie FRIBERG sie fordert (20), wie z.B. Modifizierung des Makroagglutinationstest nach KIBRICK (47) durch Einführung von Kapillaren statt der herkömmlichen Röhrchen (70) keine Beeinträchtigung unserer Untersuchung mit sich brachte.

Bei den immobilisierenden Antikörpern liegen unsere Testergebnisse im Vergleich zu anderen Untersuchungen (5, 7, 34, 52) (Tabelle 3) prozentual gesehen insgesamt bei allen Titerstufen um ca. 12 % niedriger, ein Phänomen, das wieder auf methodische Unterschiede zurückzuführen sein dürfte, da die Beurteilung der Motilität der Spermatozoen abgesehen von der

eingesetzten Komplementmenge die Hauptschwierigkeit bei der Beurteilung des Spermmobilisationstest nach ISOJIMA (41) darstellt.

Ein Nachteil unserer Untersuchungen war die Tatsache, daß das Vorkommen von Antikörpern vor Vasektomie nicht ausgeschlossen werden konnte, da uns nur vereinzelt Serumproben unserer Patienten vor der Operation zur Verfügung standen. Es mußte daher auf Untersuchungen aus unserem eigenen Labor an einem unausgewählten andrologischen Patientengut zurückgegriffen werden (70). Bei 278 Patienten wurden Spermagglutinine in einer Häufigkeit von 1,1% und Spermmobilisine in 0,7 % der Fälle gefunden, wobei die Serumverdünnung 1:2 betrug. Dieses Ergebnis entspricht den Untersuchungen anderer Autoren an Seren vor Vasektomie und von fertilen Männern (Tabelle 2 und 3), bei denen im Durchschnitt bei 1,4% Agglutinine und bei 1,0% Immobilisine nachgewiesen wurden (5,7, 24,34,38,52,61).

Das Auftreten von Spermagglutininen und Spermmobilisinen nach Vasektomie bedeutet, daß der Immunapparat mit körpereigenen Spermatozoen systemisch unter Bildung von Autoantikörpern reagiert hat. Die signifikante Zunahme von Autoantikörpern muß also auf den Eingriff der Vasektomie zurückzuführen sein.

Einige Autoren (5,7,34,52,82) fanden eine Korrelation zwischen Zeitraum nach Vasektomie, prozentualem Auftreten von Spermatozoenautoantikörpern und Titerhöhen mit einem zeitlichen Gipfel bei ca. 12 Monaten bei den Agglutininen und 9 Monaten bei den Immobilisinen. Diese Feststellung konnten wir bei den Spermagglutininen mit ca. 15 Monaten etwa bestätigen, obwohl nur 15 % unserer Patienten 12 Monate post operationem zur Blutentnahme erschienen waren. Letzte Tatsache dürfte mit ein Grund sein für die höheren Titer bis zu

1:4096 (5,7,18) bei anderen Autoren. Für die zeitliche Aussage bei den Spermmobilisinen reichte unsere geringe Zahl von 15 positiven Seren nicht aus. Auch der beschriebene deutliche Abfall der Antikörperaktivität nach einer Zeitspanne ließ sich nicht beurteilen.

Bei der Auswertung des Spermatotoxizitätstest nach HAMERLYNCK und RÜMKE (27,28) konnten wir bei keinem der 65 Seren vasktomierter Patienten einen Spermatotoxizitätsindex STI über 25 feststellen, wie er als untere Grenze einer positiven Bewertung von Spermatotoxinen gefordert wird (24,28,39,65). In keinem Serum wurde ein STI von mehr als 15 erreicht. Vergleichen wir unsere Zahlen mit den Ergebnissen der Literatur (Tabelle 4), so muß zunächst festgestellt werden, daß nach Vasektomie nur wenige Untersuchungen vorliegen (24,65). HALIM und ANTONIOU (24) fanden bei 2 % Spermatotoxine nach Vasektomie, wobei bei 1 % der Patienten schon vor dem Eingriff Spermatotoxine vorlagen. Im Gegensatz dazu fanden SAMUEL und Mitarbeiter (65) Spermatotoxine bei 22 % der Patienten. Dazu muß einschränkend gesagt werden, daß das Patientenkollektiv dieser Untersuchungen mit 25 Männern extrem klein war und alle Seren erst 12 Monate nach Operation getestet wurden, während HALIM und ANTONIOU (24) ihre Untersuchungen bereits 6 Monate post operationem durchführten.

Bei einer anderen Patientengruppe, die innerhalb 1 bis 4 Monaten nach Vasektomie untersucht worden ist, entdeckten SAMUEL et al. auch nur bei 7 % der Männer Spermatotoxine (65). Das Auftreten dieser Antikörper im Serum nach Vasektomie scheint demnach ebenso wie andere Spermantikörper vom Zeitraum nach dem Eingriff abhängig zu sein, so daß neben methodischen Modifikationen dies der Grund für das fast fehlende Vorkommen von Spermatotoxinen bei HALIM und ANTONIOU (24) und in unseren Untersuchungen zu sein scheint. Bei Kontrollgruppen fertiler Männer bzw. vor Vasektomie konnten HAMERLYNCK und RÜMKE (28) und HUSTED (39) übereinstimmend bei keinem Patienten Spermatotoxine nachweisen.

Betrachtet man die Beziehung der verschiedenen Spermatozoen-autoantikörper untereinander, so fanden HELLEMA und RÜMKE (34) bei Seren mit Agglutinationstiter über 1:128 auch Immobilisine. Bei unseren Untersuchungen traten bei Seren ab einem Agglutinationstiter von 1:8 immobilisierende Antikörper auf. RÜMKE und HELLINGA (64) konnten dagegen keine Beziehung zwischen Agglutinationstyp, Agglutinationstiter und Immobilisation aufzeigen.

Bei der Gegenüberstellung von spermagglutinierenden und spermatotoxischen Antikörpern fanden HAMERLYNCK und RÜMKE (28) sowie HUSTED (39) in Seren infertiler Männer mit nachweisbaren Spermagglutininen in 57 % (28) bzw. 70 % (39) der Fälle Spermatotoxine. Beide Autorengruppen zeigten eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Spermatotoxinen und dem Agglutinationstiter auf. Auch SAMUEL et al. (65) fanden bei 44 % der Seren mit positivem Nachweis von Agglutininen, vor allem in Seren mit hohen Agglutinationstitern wie 1:128, 1:256 und 1:512 auch zytotoxische Antikörper.

Bei einem Vergleich zwischen Spermimmobilisinen und Spermatotoxinen fanden HUSTED und INGERSLEV (40) mit einer Ausnahme nur bei bestehendem positiven Immobilisationshinweis auch zytotoxische Antikörper. In den WHO-Referenzseren, die immobilisierende Antikörper mit Titern zwischen 1:16 und 1:128 enthielten, konnten wir diese Korrelation deutlich nachweisen. HUSTED und INGERSLEV (40) stellten wiederum eine gemeinsame Abhängigkeit beider komplementabhängigen Antikörper, der Spermimmobilisine und der Spermatotoxine vom Agglutinationstiter fest. Von 15 Seren mit Agglutinationstitern über 1:64 wiesen alle Seren Immobilisine und Zytotoxine auf. In 7 Seren mit einem Agglutinationstiter von 1:64 enthielten 7 Seren Immobilisine und 5 Seren auch Zytotoxine, während bei 8 Seren mit Titern zwischen 1:4 und 1:64 nur in 2 Fällen beide Antikörper zusammen nachzuweisen waren (40). Übertra-

gen wir diese Zahlen von HUSTED und INGERSLEV (40) auf unsere Ergebnisse (Tabelle 7 und 9), so hätten wir, bei fehlenden Agglutinationstitern über 1:64, bei den 9 Patienten mit Agglutinationstitern von $\leq 1:4 \leq 1:64$ und gleichzeitigem Nachweis von Spermimmobilisinen in 3 Fällen Spermatotoxine finden müssen. Daß dieser Nachweis nicht gelang, dürfte neben dem bereits erwähnten, kürzeren Untersuchungszeitraum nach Operation vor allem auf die Modifizierung der Nachweismethode von HAMERLYNCK und RÜMKE (27,28), die HUSTED und INGERSLEV bei ihrer Untersuchung einführten, zurückzuführen sein (40). Außerdem konnten diese Autoren ihre Ergebnisse mit Hilfe der Mikrotechnik zum Nachweis von immobilisierenden und zytotoxischen Antikörpern untermauern (40).

Beim Vergleich zwischen Spermagglutininen und Spermatotoxinen gelangte HUSTED (39) zu dem Schluß, daß es sich bei allen 3 Antikörpertypen um ein und denselben handelt, und die Art der Antikörperreaktion von der An- bzw. Abwesenheit des Komplements abhängt. Alle drei Antikörper sind gegen Oberflächenantigene der Spermatozoen gerichtet. Die Abweichung der Titerhöhen zwischen komplementabhängigen und agglutinierenden Antikörpern im gleichen Serum führte HUSTED (39) auf Unterschiede in der Empfindlichkeit beider Systeme zurück.

Der Immobilisationstest nach ISOJIMA (41) und der Zytotoxizitätstest nach HAMERLYNCK und RÜMKE (27, 28) unterscheiden sich in der verwendeten Komplementquelle. HUSTED und INGERSLEV (40) sprechen von der Austauschbarkeit von Meerschweinchenkomplement und menschlichem AB-Serum bei ausreichender Volumina im Testansatz. Dieser Auffassung widersprach HANSEN (29), als ihm bei Verwendung des schwächeren AB-Serums als Komplementquelle keine Immobilisierung der Spermatozoen gelang. Der Vorteil der Verwendung des stärkeren Meerschweinchenkomplements beim Test nach ISOJIMA (41) liegt in der Verwendung kleinerer Komplementmengen und damit geringerer unerwünschter Serumverdünnung im Testansatz. Als Nachteil muß das Auftreten von unspezifischer Immobilisie-

rungserscheinungen menschlicher Spermatozoen durch dieses Komplement anderer Spezies berücksichtigt werden. HUSTED und INGERSLEV (40) modifizierten den Zytotoxitätstest von HAERMLYNCK und RÜMKE (27, 28), indem sie zur Vermeidung des abschließenden Zentrifuglervorganges die Serumverdünnung durch Einsatz geringerer Volumina humanen AB-Serums als Komplementquelle reduzierten.

Die mutmaßlichen Zusammenhänge der verschiedenen Spermatozoenautoantikörper unter sich konnten aufgezeigt werden. Mit eventuellen Kreuzreaktionen Spermatozoenantikörper nach Vasektomie mit anderen Gewebsantigenen befaßten sich andere Untersuchungen wie die Bestimmung des C-reaktiven Proteins, der Rheumafaktoren und der Lues-Serologie, sowie immunologischer Untersuchungen wie die Bestimmung von antinukleären Faktoren, Muskelantikörpern, mitochondrialen und Thyreoglobulin-Antikörpern gegen Parietalzellen der Magenschleimhaut (13,14,38,52). CREWE und Mitarbeiter (13,14) konnten bei sorgfältiger Untersuchung von 346 Männern vor und 6 Monate nach Vasektomie bei der Bestimmung der obengenannten Autoantikörper keine über das normale Maß hinausgehende Erhöhung der immunologischen Aktivität feststellen. Auch LUCAS und ROSE (52) entdeckten keinen signifikanten Anstieg des antinukleären Faktors gegen Lebergewebe und des gegen Thyreoglobulin gerichteten Antikörpers nach Vasektomie, wenngleich sie wenigstens eine schwache Beziehung zwischen dem Auftreten dieser Antikörper und Spermatozoenantikörper beobachten konnten (52). Im Gegensatz zu dieser letztgenannten Beobachtung gelang uns bei keinem Serum mit positivem Nachweis von Spermagglutininen und Spermimmobilisinen auch nur eine geringe Antikörperreaktion gegen Antigene irgendeines Körpergewebes nachzuweisen. HOWARD und JAMES (38) versuchten einen Zusammenhang zwischen spermagglutinierenden Antikörpern und dem Auftreten klinischer Erkrankungen nach Vasektomie herzustellen. Eine Thrombophlebitis oder andere systemische Erkrankung, wie sie ROBERTS (62) beschrieben hatte, konnte

ebenso wie bei unserer Untersuchung an 65 vasektomierten Männern bei keinem Patienten beobachtet werden. Nur bei zwei Patienten zeigten sich postoperativ antinukleäre Faktoren mit deutlicher Korrelation zum Agglutinationstiter (38). Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Untersuchungen stehen die Beobachtungen von BIGAZZI et al. (9), die bei Kaninchen nach beidseitiger Vasektomie die Entwicklung einer Immunorchitis zeigen konnten, wobei sich im Bereich der Basalmembran der Tubuli seminiferi IgG Komplement Faktor C 3 und Spermatozoenantikörper nachweisen ließen. Nach BIGAZZI sind für die Entstehung dieser Orchitis Immunkomplexe gegen akrosomale Antigene verantwortlich (9). Die Veränderung in den Tubuli entsprachen den Membranveränderungen bei der membranösen Glomerulonephritis (zit. bei 9). Tatsächlich konnte bei 2 Kaninchen mit hohen Spermatozoenantikörpertitern und schwerer Orchitis eine leichte Glomerulonephritis mit Ablagerungen von Ig G und C 3 in den Glomerulusstrukturen, im Mesangium und den peripheren Kapillarwänden, nachgewiesen werden (9). Auch beim Meerschweinchen konnten VOISIN und TOULLET (87) durch Spermatozoenmembranantigene die Bildung von Spermagglutininen, Spermimmobilisinen, Spermatotoxinen und gleichzeitige Entstehung einer aspermatogenen Orchitis hervorrufen. Die Beobachtung von BIGAZZI und Mitarbeiter (9) bestätigen ALEXANDER und TUNG (3), die ebenfalls beim Kaninchen nach Vasektomie degenerative Veränderungen der Hodenkanäle mit Nachweis von Ig G Antikörper gegen Akrosomantigene fanden. Die Autoren schlossen daraus, daß die Blut-Hodenschranke als Folge der Vasektomie durchlässig wird (3). Bei vasektomierten Affen, die 1 1/2 Jahre mit einer hochkalorischen Fett-Cholesterin-Diät gefüttert worden waren, gelang ALEXANDER (2) der Nachweis von Immunkomplexen in exzessiven arteriosklerotischen Veränderungen in allen großen Gefäßen. Auch beim Menschen fanden TUNG et al. (86) Immunkomplexe im Serum von 9 Männern einer Gruppe von 129 Patienten, die sich 2 bis 3 Jahre zuvor einer Vasektomie unterzogen hatten. BIGAZZI (9) fordert bei Patienten mit hohen Spermautoanti-

körpern im Serum auch biotische Untersuchungen von Hoden und Niere zum Nachweis dieser im Tierversuch beschriebenen Antigenantikörperkomplexe.

Aus dem gegenwärtigen Stand der Forschung heraus läßt sich sagen, daß es beim Menschen bisher keinen sicheren Anhalt für das Auftreten von Systemerkrankungen oder klassischen Autoimmunphänomenen nach Vasektomie gibt (11). In keinem der publizierten Fälle bestanden objektive Hinweise für eine autoimmunologische Kreuzreaktion. Selbst für die Krankheitsphänomene, die ROBERTS (61) beschrieb, fehlt der sichere Nachweis eines Autoimmungeschehens. Inzwischen können wir auf etwa 150 Patienten zurückblicken, die sich in den letzten vier Jahren an der Urologischen Klinik der Universität München einer freiwilligen Vasektomie unterzogen haben. Ein Anhaltspunkt für einen Autoimmunprozess war bei keinem dieser Patienten gegeben. Die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung an einer Autoimmunstörung ist sicherlich nicht höher einzuschätzen, als die eines vergleichbaren Alterskollektivs ohne vorangegangene Vasektomie. Dennoch bilden mehr als die Hälfte der vasektomierten Männer autologe Spermatozoenantikörper, über deren pathopneumonische Bedeutung wir keine sichere Aussage machen können. Da der Zusammenhang mit evtl. Autoimmunerkrankungen nach Vasektomie nicht hergestellt werden kann, müssen diese Spermatozoenantikörper zunächst nur als Zeichen des Erstkontaktes des Immunsystems mit Spermatozoen nach Vasektomie und anschließender Sensibilisierung gesehen werden. Für diese Annahme spricht auch die Korrelation zwischen immunologischer Antwort und Spermatozoenzahl im präoperativen Ejakulat, d.h. Abhängigkeit von der Menge des resorbierten antigenen Materials (51). Bis zur endgültigen Klärung der immunologischen Folgen der Vasektomie sollte auf Grund der Untersuchungen von LI und BEHRMANN (50) und BIGAZZI (9) der Empfehlung von MAUCHER (56) gefolgt werden, in allen Fällen von einer Vasektomie Abstand zu nehmen, bei denen schon präoperativ eine Sensibilisierung gegen Spermato-

zoen beispielsweise nach Entzündungen im Bereich der Adnexe beobachtet wurde, oder immunologische Störungen im Sinne einer Autoimmunerkrankung bereits prae operationem vorliegen. Diese Forderung setzt eine routinemäßige präoperative immunologische Untersuchung verschiedener Spermautoantikörper im Serum voraus. Der Immobilisationstest nach ISOJIMA und LEHMANN (41,48), sowie der Agglutinationstest nach KIBRICK (47) eignen sich zur standardisierten Reihenuntersuchung, vor allem der letztere bei Verwendung von Kapillaren statt Röhrchen. Nach Modifizierung des Zytotoxizitätstests durch HAMERLYNCK und RÜMKE bzw. HUSTED und INGERSLEV (40) könnte auch diese in ihrer ursprünglichen Form extrem aufwendige Untersuchungsmethode von HAMERLYNCK und RÜMKE (27,28) durch die Vereinfachung und Zeitverkürzung zu einer Routineuntersuchung werden. Zur Ausschaltung immunologischer Risiken sollten immunologische Nachuntersuchungen in größeren Zeitabständen nach Vasektomie durchgeführt werden. Insbesondere Patienten mit sehr hohen postoperativen Spermatozoenantikörpern bedürfen genauerer postoperativer immunologischer Kontrollen (9). Bedeuten die Spermatozoenantikörper nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen auch keine unmittelbare Gefahr für die Gesundheit der vasektomierten Patienten, so können im Falle des Wunsches nach Refertilisierung die operative Reversibilität der Vasektomie in Frage gestellt sein. 40% bis 90% der Männer, bei denen eine Vasovasostomie oder Vasoepididymostomie durchgeführt wurde, weisen postoperativ Spermatozoen im Ejakulat auf, aber nur 20 % bis 25 % davon haben eine Fertilitätschance (1). ALEXANDER wies beim Rhesusaffen vor allem spermimmobilisierende Antikörper nach Vasovasostomie nach (1).

Nach den bisherigen Erfahrungen in der Literatur und unseren eigenen klinischen Beobachtungen unter besonderer Berücksichtigung der immunologischen Aspekte stellt die Durchführung der freiwilligen Fertilitätsvasektomie eine nicht gesundheitsschädliche, relativ komplikationslose Methode der

Kontrazeption dar, unterstrichen durch weltweite Erfahrungen insbesondere in den USA, Indien und China an Millionen von vasektomierten Männern. Die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen vor allem beim Menschen zur genauen Abklärung der immunologischen Problematik nach Vasektomie darf dabei jedoch nicht übersehen werden.

3.6 Zusammenfassung

65 Männer zwischen 25 und 51 Jahren wurden 6 Wochen bis 3 Jahre nach Vasektomie auf das Vorkommen von spermagglutinierenden, spermimmobilisierenden und spermatotoxischen Antikörper hin untersucht. Darüber hinaus versuchten wir eventuelle Kreuzreaktionen von Spermautoantikörpern mit anderen Gewebsantigenen aufzuzeigen.

Zum Nachweis von Spermagglutininen führten wir den Makroagglutinationstest nach KIBRICK (47) unter Verwendung von Kapillaren durch, zum Nachweis von Spermimmobilisinen den Immobilisationstest von ISOJIMA (41) in der Modifizierung nach LEHMANN (48). Für den Nachweis von Spermatotoxinen wendeten wir den Zytotoxizitätstest nach HAMERLYNCK und RÜMKE (27,28) an und für den Nachweis von Kreuzreaktionen den Gel-Doppeldiffusionstest nach OUCHTERLONY (60).

Im unverdünnten Serum wurden in 68 % der Fälle Spermatozoen-Agglutinine und bei 25 % Spermatozoen-Immobilisine gefunden. Bei einer Serumverdünnung von 1:2 wiesen noch 60 % der Seren Spermagglutinine bzw. 20 % Spermimmobilisine auf, bei 1:32 noch in 8 % der Fälle Agglutinine und bei 3 % Immobilisine. Die höchsten Titerstufen fanden sich bei den Spermagglutininen mit 1:256 und bei den Spermimmobilisinen mit 1:16. Bei den Spermagglutininen ließ sich eine gewisse Korrelation zwischen Zeitraum nach Vasektomie und prozentualem Auftreten dieser Autoantikörper feststellen, während diese Beobachtung beim Auftreten von Spermimmobilisinen nicht gemacht werden konnte.

Bei keinem einzigen Serum gelang der Nachweis von Spermatoxinen nach Vasektomie. Eine Kreuzreaktion von Spermatozoenautoantikörpern im Serum vasktomierter Männer mit Spermagglutinationstiter zwischen 1:16 und 1:256 bzw. Spermimmobilisationstiter zwischen 1:2 und 1:16 mit anderen Gewebsantigenen, wobei wasserlösliche Extrakte menschlicher Organe verwendet wurden, ließ sich in keinem Fall aufzeigen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß nach den bisherigen Erfahrungen in der Literatur und unseren eigenen klinischen Beobachtungen die Vasektomie unter Berücksichtigung der immunologischen Aspekte als nicht gesundheitsschädliche, relativ komplikationslose Methode der Antikonzeption betrachtet werden kann.

4. Literaturverzeichnis

- 1) ALEXANDER, N.J.: Vasectomy and vasovasostomy in rhesus monkeys: The effect of circulating antibodies on fertility. Fertility and Sterility 28, 562-569 (1977).
- 2) ALEXANDER, N.J.: Vortrag am Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University, Chicago USA, 12 Juni 1978.
- 3) ALEXANDER, N.J., TUNG, K.S.K.: Immunological and morphological effects of vasectomy in the rabbit. Anat. Rec. 188, 339- 350 (1977).
- 4) ALEXANDER, N.J., SCHMIDT, S.S.: Incidence of antisperm antibody levels and granuloma in men. Fertility and Sterility 28, 655-657 (1977).
- 5) ANSBACHER, R.: Vasectomy: Sperm antibodies. Fertility and Sterility 24, 788-792 (1973).
- 6) ANSBACHER, R.: Bilateral vas ligation: Sperm antibodies. Contraception 9, 227- 237 (1974).
- 7) ANSBACHER, R., HODGE, P., WILLIAMS, A., MUMFORD, D.J.: Vas ligation: Humoral sperm antibodies. Int. J. Fertil. 21, 258-260 (1976).

- 8) BANDHAUER, K., MARBERGER, E., MARBERGER, H.:
Immunologische Einflüsse auf männliche Fertilitätsstörungen (Experimentelle und klinische Untersuchung). Der Urologe 4, 222- 227 (1964).
- 9) BIGAZZI, P.E., KOSUDA, L.L., HSU, K.C., ANRES, G.A.:
Immune complex orchitis in vasectomized rabbits. Journal of experimental Med. 143, 383-401, (1976).
- 10) BOETTCHER, B.D., KAY, D., RÜMKE, P., WIGHT, L.E.:
Human sera containing immunoglobulin and non immunoglobulin spermagglutinins. Biolog. Reprod. 5, 236-245 (1971).
- 11) BOETTCHER, B.D., HJORT, T., RÜMKE, P., SHULMAN, S.,
VYADOR, D.E.
Auto- and isoantibodies to antigens of the human reproductive system. Acta Path. of Microbiol. scand. Section C 1977, Suppl. 258, 9-64 Munksgaard, Copenhagen (1977).
- 12) CARL, P., SCHILL, W.-B:
Forensische und operationstechnische Richtlinien bei der Sterilisation des Mannes Urologe A 16, 298-301 (1977).
- 13) CREWE, P., DAWSON, L., TIDMASH, T., CHANARIN, I.,
BARNES, R.D.:
Autoimmune implications of vasectomy in man. Clin. exp. Immunol. 24, 368-369 (1976).

- 14) CREME, P., DAWSON, L., TIDMASH, E., CHANARIN, I., HJORT, T., INGERSLEV, J.:
Lack of association of the development of antisperm antibodies and other autoantibodies as a consequence of vasectomy. *Int. J. Fert.* 22, 104-109 (1977).
- 15) DÖRING, G.K.: Empfängnisverhütung. Thieme, Stuttgart (1970)
- 16) FELLOUS, M., DAUSSET, J.: Probable haploid expression of HL-A antigens on human spermatozoon. *Nature* 225, 191-193 (1970).
- 17) FJÄLLBRANT, B.: Immunoagglutination of sperm in case of sterility. *Acta obstet. a. gynec. scand.* 44, 474-489 (1965).
- 18) FJÄLLBRANT, B.: Antibodies affecting fertility in males. *Proc. VII. World Congress on Fertil. Steril. Tokyo and Kyoto, Excerpta Medica. American Elsevier, New York*, 99-104 (1973)
- 19) FRANKLIN, R.R., DUKES, C.D.: Antispermatozoal antibody and unexplained infertility. *Am. J. Obstet. a. Gynec.* 89, (1964).
- 20) FRIBERG, J.: A Simple and sensitive micro-method for demonstration of spermagglutinating activity in serum from infertile men and women. *Acta obstet. gynec. scand. suppl.* 36, 21-29 (1974).

- 21) GÜNTHER, E.: Immunologische Aspekte der männlichen Infertilität. Eine Literaturübersicht. Hautarzt 20, 433-438 (1969).
- 22) HACKET, R.E., WATERHOUSE, K.: Vasectomy-reviewed. Ameri.J. Abstet. Gynec. 116, 438-455 (1973).
- 23) HAIN, J.: Untersuchungen zur Suppressionswirkung der Glukocortikoide auf spermagglutinierende Antikörper. Dissertation, München (1975).
- 24) HALIM, D., ANTONIOU, D.: Autoantibodies to spermatozoa in relation to male infertility and vasectomy. Brit. J. of Urology 45, 559-562 (1973).
- 25) HALIM, A., ABBASI, K., FESTENSTEIN, K.: The expression of the HL-A antigens of human spermatzoa. Tissue Antigens 4, 1-6 (1974).
- 26) HAMERLYNCK, J., : Cytotoxic and other auto-antibodies against spermatozoa in relation to infertility in the human male. Academisch Proefschrift, Amsterdam 1970.
- 27) HAMERLYNCK, J., RÜMKE, PH.: A test for the detection of cytotoxic antibodies to spermatozoa in man. J. reprod. fert. 17, 191- 1194 (1968).

- 28) HAMERLYNCK, J., RÜMKE, PH.:

Spermatotoxic antibodies in man. In Proceedings of the 6 th World Congress of Fertility and Sterility, Tel Aviv 1968, Israel Academy of Sciences an Humanities Jerusalem 1970, 287-294 (1970).

- 29) HANSEN, K.B.:

A comparative study of various methods for detection of spermatozoal antibodies. Acta obstet. gynec. scand. 53, 69-74 (1974).

- 30) HANSEN, K.B., HJORT, T.:

Immunofluorescent studies on human spermatozoa. II. Characterization of spermatozoal antigens and their occurrence in spermatozoa from the male partners of infertile couples. Clin. exp. immunol. 9, 21-31 (1971).

- 31) HEITE, H.-J.:

Spermagglutinationstest, Spermimmobilisationstest, Spermimmunofluoreszenztest bei Ehefrauen mit unklärbarer Infertilität. Dermatologica 152, 8- 15 (1976).

- 32) HEKMANN, A., RÜMKE, P.:

Seminal antigens and autoimmunity. In human semen and fertility regulation in man. (Haffez. E.S.E., ed.) 245-257. Mosby, St. Louis (1976).

- 33) HEKMANN, A., RÜMKE, P.:

Auto- and isoimmunopathology (Mieschen P.A., Müller-Eberhard, H.J., edits.) Grune and Stratton 9477-962 (1976).

- 34) HELLEMA, H.W.J., RÜMKE, P.:
Spermautoantibodies as a consequence
of vasectomy. I. Within 1 year post-
operation. Clin. exp. Immunol. 31,
18-29 (1978).
- 35) HENRY, J.B.:
Immunologische effects of vasectomy.
J. american. med. Ass. 255, 642
(1973).
- 36) HERRMANN, W.P.:
Immunologische Prozesse als Konzep-
tionshindernis aus andrologischer
Sicht. Zeitsch. Hautkrankh. 50,
859-863 (1975).
- 37) HOPF, U., ARNOLD, W., MEYER zum BÜSCHENFELD, K.H.:
Klinische Wertung humoraler Autoim-
munphänomene:
Aktuelle Diagnostik. Deut.Med. Woch.
103, 1193-1195 (1978).
- 38) HOWARD, P.J., JAMES, L.P.:
Immunological implication of vasc-
tomy. Journal of Urol. 109, 76-78
(1973)
- 39) HUSTED, S.:
Immobilizing and cytotoxic sperm
antibodies in serum and seminal plas-
ma and their separation from other
sperm antibodies. Acta path. micro-
biol. scand. Sect. C, 83, 338-346
(1975).

- 40) HUSTED, S., INGERSLEV, H.J.:

Comparison of methods for the detection of immobilizing and cytotoxic sperm antibodies. Acta path. microbiol. scand. Sect. C, 83, 347-353 (1975).

- 41) ISOJIMA, S., LI, T.S., Ashitaka, Y.:

Immunologic analysis of sperm-immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 677-683 (1968)

- 42) JENNINGS, P.B., Mc. CARTHY, M.K., PLYMATE, S.R.,
WETTLÄUFER, J.N.: Praevalence of circulating HL-A-Lymphocytotoxic antibodies in men after vasectomy. Fert. and Steril. 26, 53-56 (1975)

- 43) JENNINGS, P.B., WETTLÄUFER, J.N., PAULSEN, S.A.:

Absence of circulating HL-A lymphocytotoxic antibodies in men 21 to 44 months after vasectomy. Fert. Steril. 28, 446-447 (1977).

- 44) KATHS, S., BISHOP, D.W.:

The effects of homologous testicular and brain and heterologous testicular homogenates combined with adjuvant upon the testes of guinea-pigs. J. Embryol. exp. morph. 6, 94-104 (1958).

- 45) KEREK, G., AFZELIUS, B.A.:

The HL-A antigens on human spermatozoa. Int. J. Fertil. 17, 120-126 (1973).

- 46) KEREK, G., BIBERFELD, P., AFZELIUS, B.A.:

Demonstration of HL-A antigens, "species", and "semen"-specific antigens on human spermatozoa. Int.J.-Fertil. 18, 145-155 (1973).

- 47) KIBRICK, S., BELDING, D.L., MERILL, B.:

Methods für detection of antibodies against mammalian spermatozoa. II. A. gelatin agglutination test. Fert. Steril. 3, 430-438 (1952).

- 48) LEHMANN, F. KREBS, D., BÜDEL, B.:

Erfahrung mit dem Spermmobilisationstest nach Isojima. Ärztl. Lab. 18, 252- 257 (1972).

- 49) LEWIS, J.H.

The antigens relationship of the alcoholsoluble fractions of brain and testicle. Jour Immunol. 27, 473-478 (1934).

- 50) LI, T.S., BEHRMAN, S.J.:

The sperm- and seminalplasma- specific antigens of human semen. Fert. Steril. 21, 565- 573 (1970).

51) LINNET, L., HJORT, T.:

Sperm agglutinins in seminalplasma and serum after vasectomy. Correlation between immunological and clinical findings. Clin. exp. Immunol. 30, 413-420 (1977).

52) LUCAS, P.L., ROSE, N.R.:

Immunological consequences of vasectomy: I. Prospective study through one year postvasectomy. Archives of Andrology 1, 249-255 (1978).

53) LÜDERS, G.:

Zur Frage der Induktion autoaggressiver Prozesse im menschlichen Hoden und Nebenhoden. Med. Welt 27, 1086-1089 (1976).

54) MANARANG-PANGAN, S. BEHRMAN, S.J.:

Spermatotoxicity of immune sera in human infertility. Fert. Steril. 22, 145-151 (1971).

55) MANCINI, R.E., ANDRADA, J.A., SARACENI, D., BACHMANN, A.E., LAVIERI, J.C., NEMIROVSKY, M.:

Immunological and testicular in men sensitized with human testicular homogenate. Journal of clinic. Endocrinology and Metabolism 25, 859-875 (1965).

56) MAUCHER, O.M.:

Zirkulierende Spermatozoenantikörper- Vorkommen, Nachweis und Bedeutung. Fortschritte der Fertilitätsforschung V., 23- 25, Grosse Verlag Berlin 1977.

- 57) MAUCHER, I.M., HEITE, H.-J., VOGEL, G.:

Studie über Spermenantikörper in menschlichen Seren anhand der Immunfluoreszenztechnik. Arch. Derm. Res. 254, 121-133 (1975).

- 58) MUMFORD, D.M., GORDON, H.L., ANSBACHER, R., SUNG, J.S.,
ROSSEN, R.D., FARROW, S.:

Incidence of lymphotzytotoxins in vasectomy patients- a primary report. In controll of male fertility (Sciarra, J.J., Markland, D., Row, New York, 1975.

- 59) NAGANO, T., OKUMURA, K.:

Fine structurel changes of allergic aspermatogenesis in the guinea pig. II. Induced by the homologous parotid gland as antigen. Virchow Arch. Abt. B. Zellpath. 14, 237-245 (1973).

- 60) OCHTERLONY, Q.:

Diffusion-gel methods for immunological analysis. II. Prog. Allerg. 6, 30-154 (1962).

- 61) PHADKE, A.M., PADUKONE, K.:

Presence and significance of autoantibodies against spermatozoa in the blood of men with obstructed vas deferens. J. Reprod. Fertil. 7, 163-170 (1964).

- 62) ROBERTS, H.J.: Delayed thrombophlebitis and systemic complications after vasectomy: Possible role of diabetogenic hyperinsulism. J. Geriatrics Society 16, 267-280 (1968).
- 63) RUMKE, PH.: Autoantikörperbildung gegen Spermatozoen infolge Extravasation von Spermatozoen ins Interstitium der Epidymis älterer Männer. Schweiz. Med. Wschr. 101, 1439-1441 (1971).
- 64) RUMKE, PH., HELLINGA, G.: Autoantibodies against spermatozoa in sterile men. Amer. J. Clin. Path. 32, 357- 363 (1959).
- 65) SAMUEL, T., KOLK, A.H.J., RUMKE, P., von LIS, J.M.J.: Autoimmunity to spermantigens in vasectomized men. Clin. exp. immunol. 21, 65-74 (1975).
- 66) SCHACHTNER, M., WORTHAM, K.A., CARTER, L.D., CHAFFEE, J.K.: Ns-4 (nervous system antigen- 4), a cell surface antigen of developing and adult mouse brain and sperm. Developmental Biology 44, 313-325 (1975).
- 67) SCHILL, W.-B.: Immunologische Aspekte der Vasektomie. Deut. Med. Wschr. 102, 1853-1859 (1977).

- 68) SCHILL, W.-B.: Zur Problematik der männlichen Antikonzepktion Teil I: Physiologische Grundlagen, Antikonzepktion beim Mann. Fortschr. der Med. 98, 14477-1451 (1978).
- 69) SCHILL, W.-B., HOFSTETTER, A., STOCK, M.: Zur Frage der Antikörperbildung nach freiwilliger Vasektomie. Urologe A 14, 194-198 (1975).
- 70) SCHILL, W.-B., PETZOLDT, D., KAMMERL, M.: Untersuchungen über das Vorkommen autologer Spermatozoenantikörper in einem unausgewählten andrologischen Patientengut. Hautarzt 27, 382-390 (1976).
- 71) SCHILL, W.-B., STOCK M.: Immunological effects of vasectomy. Andrologia 10, 252- 254 (1978).
- 72) SCHIRREN, C.: Medizinische Indikation zur Sterilisation des Mannes. Urologe B 11, 54-57 (1971).
- 73) SCHIRREN, C.: Die Vasektomie als Methode der Antikonzepktion. Fortschr.d.Med. 89, 635-638 (1971).
- 74) SCHIRREN, C., SCHOLZ-JORDAN, K.: Vasectomy-reviewed. Amer. J. Obstet. Gynec. 116, 438-455 (1973).

- 75) SCHIRREN, C., SCHILL, W.-B.:
Workshop "Immunology of Infertility", XVth International Congress for Dermatology, October 20, 1977, Mexico City, Mexico. *Andrologia* 10, 243-245 (1978).
- 76) SCHMIDT-MATTHIESEN, H.:
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Schattauer-Verlag, Stuttgart- New York, 1975, 277 (1975).
- 77) SCHMIDT, E.:
Operative Methoden der Sterilisation beim Mann. Geburtshilfe Frauenheilk. 36, 200-207 (1976).
- 78) SCHOENFELD, C., AMELAR, R.D., DUBIN, L.:
Sperm antibody testing in infertile men. *Archives of Andrology* 1, 111-114 (1978).
- 79) SCHUMACHER, G.F.B.: Ansatzpunkte für weitere Entwicklungen auf dem Gebiet der Geburtenkontrolle. In: Beller, F.K., Böttcher, H.D.: *Moderne Kontrazeption*. Thieme Stuttgart, 87-91 (1975).
- 80) SCHWIMMER, W.B., USTAY, K.A., BEHRMAN, S.J.:
An evaluation of immunologic factors of infertility. *Fert. Steril.* 18, 167-180 (1967).

- 81) SCIARRA, J.J., MARKLAND, D., SPEIDEL, J.J.:
Controll of male fertility. Harper
and Row, Maryland, USA, 1975.
- 82) SHULMAN, S., ZAPPI, E., AHMED, U., DAVIS, J.E.:
Immunologic consequences of vasc-
tomy. Contraception 5, 269-278
(1972).
- 83) STEMBERGER, H., PFLÜGER, H., LUNGLMAYR, G., MAYR, W.R.,
WIEDEMANN, G.: Antikörper gegen Lymphozyten und
Spermatozoen nach Vasektomie. In
Fortschr. d. Fertilitätsforschung V,
35-37 Grosse Verlag, Berlin 1977.
- 84) TUNG, K.S.K.: Autoimmunity to sperm. Andrologia
10, 247-249 (1978).
- 85) TUNG, K.S.K., ALEXANDER, N.J.:
Immunopathologic studies on vasc-
tomized guinea pig. Biology of Re-
production 17, 241-254 (1977).
- 86) TUNG, K.S.K., BRYSON, R.K., HU, J.C.:
Circulating immune complexes in vas-
ectomy. Biology of Reproduction 18,
Suppl. 1, 178 (1978).

- 87) VOISIN, G.A., TOULLET, F., D'ALMEIDA, M.:

Characterization of spermatozoal auto-, iso- and alloantigens. In: Diczfalussy, E., (Ed.). Immunological Approaches to Fertility Control (Karolinska Institut) Stockholm, 173-201 (1974).

- 88) WIECHERT, R.:

Fertilitätskontrolle als Beitrag zum Überleben der Menschheit. Angewand. Chem. 89, 513-520 (1977).

- 89) WHITE, A.G., WATSON, G.S., DARG, D., EDMOND, P.:

Lymphocytotoxins in vasectomized men. J. Urol. 114, 240-241 (1975).

5. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. habil. W.-B. Schill möchte ich an dieser Stelle besonders herzlich für die wissenschaftliche Anleitung und Überwachung meiner Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. med. A. Hofstetter und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. P. Carl von der Urologischen Universitätsklinik München sowie zahlreichen niedergelassenen Urologen danke ich für die Überweisung der Patienten nach Durchführung der Vasektomie.

Darüber hinaus gebürt mein Dank auch den medizinisch-technischen Assistentinnen der Andrologischen Abteilung der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Frau A. Gamulin-Vukov, Fräulein I. Estelmann und Fräulein M. Feifel, deren praktische Erfahrung und technische Unterstützung mir sehr hilfreich bei der Durchführung meiner Untersuchungen waren.

6. Lebenslauf

Am 10. Juni 1950 wurde ich, Mario Rupert Stock, als zweiter Sohn des Universitätsprofessors für Ägyptologie Hanns und seiner Gattin Ines Stock, geb. Mion, in München geboren.

Ab 1956 besuchte ich 4 Jahre lang die Grundschule in Starnberg bzw. Cairo, um dann im Jahre 1959 auf das Neusprachliche Gymnasium Starnberg überzusiedeln, wo ich 1969 das Abitur absolvierte.

An der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde ich zum WS 69/70 immatrikuliert und erhielt zum SS 1970 die Zulassung zum Studium der Humanmedizin. Nach Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung zum WS 70/71 und der ärztlichen Vorprüfung nach dem WS 72/73 schloß ich das Studium der Medizin nach dem WS 75/76 mit dem Staatsexamen ab.

Nach meiner Medizinalassistentenzeit in einer Allgemeinpraxis in Kaufbeuren und am St. Elisabeth Krankenhaus in Herten in Westfalen wurde mir im April 1978 die Approbation als Arzt erteilt.

Anschließend arbeitete ich als Assistent auf der Inneren Abteilung des St. Elisabeth Krankenhauses in Herten/Westfalen. Seit März 1979 bin ich als Assistent der Chirurgie am Krankenhaus der Missionsbenediktinerinnen in Tutzing/Obb. tätig.

